

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR AUGENHEILKUNDE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. H. HELBIG
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Intravitreales Triamcinolonacetonid und Photodynamische Therapie (ITAP) zur
Behandlung der choroidalen Neovaskularisation bei altersabhängiger
Makuladegeneration

- 12 - Monatsergebnisse einer randomisierten, prospektiven, multicenter
Phase III-Studie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Kerstin Schubert

2009

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR AUGENHEILKUNDE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. H. HELBIG
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Intravitreales Triamcinolonacetonid und Photodynamische Therapie (ITAP) zur
Behandlung der choroidalen Neovaskularisation bei altersabhängiger
Makuladegeneration

- 12 - Monatsergebnisse einer randomisierten, prospektiven, multicenter
Phase III-Studie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Kerstin Schubert

2009

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Horst Helbig
2. Berichterstatter:	PD Dr. Dierk Endemann
Tag der mündlichen Prüfung:	04. Mai 2010

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD)	1
1.2. Epidemiologie der AMD	1
1.2.1. Prävalenz	1
1.2.2. Inzidenz	2
1.3. Pathogenese der AMD	3
1.4. Diagnostik der AMD	4
1.4.1. Grundlagen der Fluoreszeinangiographie	5
1.4.2. Füllungsphasen der Fluoreszeinangiographie	5
1.4.2.1. Arterielle Phase	5
1.4.2.2. Venöse Phase	6
1.4.2.3. Rezirkulationsphase	6
1.4.3. Interpretation der Fluoreszenz	7
1.5. Klassifikation der neovaskulären AMD	8
1.5.1. CNV-Arten	8
1.5.1.1. Klassische CNV	8
1.5.1.2. Occulte CNV	9
1.5.1.3. Minimal-klassische CNV	10
1.5.2. CNV-Lage	10
1.6. Therapie der AMD	11
1.6.1. Photodynamische Therapie (PDT)	11
1.6.2. Triamcinolonacetonid (TA)	12
 2. Material und Methoden	 14
2.1. Studienvorbereitungen	14
2.2. Studienaufbau	14
2.3. Auswahlkriterien	14
2.3.1. Einschlußkriterien	14
2.3.2. Ausschlußkriterien	15
2.4. Gruppeneinteilung	15
2.5. Screeninguntersuchungen	16
2.6. Durchführung der Fluoreszeinangiographie	16
2.7. Durchführung der Indocyaningrünangiographie	17
2.8. Vermessung der CNV	17

2.9. Therapie	18
2.9.1. Photodynamische Therapie	18
2.9.2. Triamcinoloneingabe	18
2.10. Verlaufsbeurteilung	19
2.11. Prüfziele	19
2.12. Statistische Auswertung	20
 3. Ergebnisse	 21
3.1. Deskriptive Statistik	21
3.1.1. Studienpopulation	22
3.1.2. Allgemeine Vorerkrankungen	22
3.1.3. Okuläre Vorerkrankungen	22
3.1.4. CNV-Klassifikation	23
3.1.5. Therapie	23
3.2. Visusverlauf	24
3.2.1. Visus vor Behandlung	24
3.2.2. Visusstabilisierung	24
3.2.2.1. nach 6 Monaten	24
3.2.2.2. nach 12 Monaten	25
3.2.3. Visusgewinn	25
3.2.3.1. mittlerer Visusgewinn von 5 bis maximal 15 Buchstaben	25
3.2.3.1.1. nach 6 Monaten	26
3.2.3.1.2. nach 12 Monaten	26
3.2.3.2. Starker Visusgewinn von mehr als 15 Buchstaben	26
3.2.3.2.1. nach 6 Monaten	26
3.2.3.2.2. nach 12 Monaten	27
3.2.4. Visusverlust	27
3.2.4.1. mittlerer Visusverlust von maximal 5 bis 15 Buchstaben	27
3.2.4.1.1. nach 6 Monaten	27
3.2.4.1.2. nach 12 Monaten	28
3.2.4.2. Starker Visusverlust von über 15 Buchstaben	28
3.2.4.2.1. nach 6 Monaten	28
3.2.4.2.2. nach 12 Monaten	29
3.2.5. mittlerer Visusverlauf innerhalb des Studienjahres	29
3.3. Behandlungshäufigkeiten	35
3.4. Angiographische Veränderungen	40
3.4.1. Veränderungen des Läsionsdurchmessers	40
3.4.2. Veränderungen der Läsionsfläche	44
3.4.3. Choroidale Minderperfusion	48

3.5. Nebenwirkungsprofil	53
3.5.1. Intraokulare Entzündungen	53
3.5.2. Tensioerhöhung	53
3.5.3. Kataraktentwicklung	55
3.5.4. Pigmentepithelriß	56
 4. Diskussion	 57
4.1. Bisherige Therapieformen	57
4.1.1. Verteporfin	57
4.1.2. Triamcinolonacetonid	58
4.1.3. PDT in Kombination mit Triamcinolonacetonid	61
4.2. Studienergebnisse der ITAP-Studie im Vergleich zur aktuellen Studienlage	63
4.2.1. Visusverlauf	63
4.2.1.1. Visusverlauf der ITAP-Studie	63
4.2.1.2. Aktuelle Studienlage	65
4.2.2. Anzahl der Nachbehandlungen	67
4.2.3. Nebenwirkungen	68
4.2.3.1. Tensioveränderungen	68
4.2.3.2. Kataraktentwicklung	70
4.2.3.3. Endophthalmitis	71
4.2.3.4. choroidale Minderperfusion	72
 5. Zusammenfassung	 74
 6. Anhang	 76
I. Flow Chart der Studienbesuche der Gruppe A (nur PDT)	77
II. Flow Chart der Studienbesuche der Gruppe B (PDT vor TA)	78
III. Flow Chart der Studienbesuche der Gruppe C (TA vor PDT)	79
IV. Visus Umrechnungstabelle	80
V. Liste der verwendeten Abkürzungen	81
 7. Literaturverzeichnis	 82
 8. Danksagung	 91
 9. Lebenslauf	 92

1. Einleitung

1.1 Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD)

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine fortschreitende Erkrankung im Bereich der Retina, des Pigmentepithels sowie der Choroidea. Funduskopisch können sowohl zeitgleich als auch aufeinander folgend weiche Drusen, Hypo- und Hyperpigmentierungen des Pigmentepithels, atrophische Areale oder choroidale Neovaskularisationen auftreten.

Der Verlust der zentralen Sehschärfe sowie des zentralen Gesichtsfeldes stellt das Hauptproblem der AMD dar. Die TAP Study Group konnte 1999 zeigen, dass 27% aller Studienteilnehmer mit choroidaler Neovaskularisation und Ausgangsvisus von mindestens 0,1 binnen 12 Monaten einen Visusverlust von 6 oder mehr Zeilen, zudem 57% der Probanden einen Verlust von 3 oder mehr Zeilen erlitten (TAP Study Group 1999).

In Deutschland sind mehr als 270.000 Menschen jenseits des 50. Lebensjahres an einer AMD erkrankt. Die AMD stellt somit in Deutschland mit etwa 34% die häufigste Ursache für eine Neuerblindung im Alter dar. Im Jahr 2003 erblindeten 3290 Personen durch die Folgen einer AMD. Nach Schätzungen von Schrader et al sollen es im Jahr 2030 bereits 6005 Menschen sein, welche an einer AMD erblinden (Schrader WF et al 2006).

1.2 Epidemiologie der AMD

1.2.1 Prävalenz

Mehrere populationsbasierte Studien befassten sich bisher mit der Prävalenz der AMD, wobei durch verschiedene Klassifikationen unterschiedliche Ergebnisse erzielt wurden (Tab 1). Allen Studien gemeinsam ist jedoch die Tatsache, dass mit dem Alter die Prävalenz der rein neovaskulären AMD am stärksten ansteigt. Gefolgt wird

dies durch die Prävalenz der geographischen Atrophie und die der Mischtypen der AMD. Ein frühes Stadium einer AMD findet sich bei ca. 1-3% aller 60-Jährigen, bei 30-40% aller 80-jährigen. Etwa 0,5-1% aller 60 Jahre alten Personen weisen dagegen ein spätes Stadium der AMD auf, während die Prävalenz diesbezüglich bei den 80-Jährigen auf etwa 5% ansteigt. (Smith et al 2001)

1.2.2 Inzidenz

In den USA wurde durch die Studiengruppe um Klein et al die kumulative Inzidenz der AMD untersucht. So fand sich bei Personen unter 75 Jahre eine Inzidenz bezüglich der frühen AMD von 4%, bezüglich der späten AMD lag die Inzidenz bei 0,5%. Bei über den 75-Jährigen lag die kumulative Inzidenz für eine frühe AMD bei 18%, für eine späte AMD bei 2,4%. In Europa sind die Inzidenzraten geschätzt etwas niedriger, müssen aber erst durch genaue Bestimmungen abgeglichen werden. (Klein R et al 1997; Klaver CC et al 2001, Tab 1)

Studienname	Literaturangabe	Gesamtzahl	Altersgruppe	Prävalenzrate in %
VIP	Van Newkirk et al 2000	4345	40 – 49	6,4
			50 – 59	10,2
			60 – 69	18,1
			70 – 79	30,0
			80 – 89	45,4
			Über 90	59,4
Rotterdam	Vingerling et al 1995	6411	55 – 64	2,5
			65 – 74	9,9
			75 – 84	16,7
			Über 85	29,8
Beaver Dam	Klein R et al 1992	4756	43 – 54	9,5
			55 – 64	16,7
			65 – 74	25,3
			75 – 84	41,7
Framingham	Leibowitz et al 1980	2940	85 – 86	48,7
			52 – 64	1,6
			65 – 74	11,0
			75 – 85	27,9

Tab 1: Inzidenz der AMD

1.3 Pathogenese der AMD

Physiologischerweise ist das retinale Pigmentepithel neben dem Molekültransport, der Synthese von Melanin und Extrazellulärmatrix, der Teilnahme am Vitamin A – Kreislauf auch zuständig für die Phagozytose von Membranscheibchen, die von den distalen Außensegmenten der Photorezeptoren permanent abgegeben werden. Nach enzymalen Abbauprozessen bleibt unverwertbares Material übrig, welches an der basalen Zellseite abgesondert wird. Dieses Material diffundiert anschließend durch die Bruch-Membran, um schließlich durch choroidale Gefäße abtransportiert zu werden.

Kommt es zu einer Störung dieses Systems, führt dies nach unvollständiger Phagozytose zur Akkumulation der Abbauprodukte im Zytoplasma der Pigmentepithelzellen sowie an der Bruch-Membran und schließlich zur Entstehung von Drusen und damit einer AMD.

Das Zusammenspiel angiogenetischer und antiangiogenetischer Faktoren spielt für die Entstehung einer choroidalen Neovaskularisation eine entscheidende Rolle. Viele Wachstumsfaktoren, wie z.B. Fibroblasten Wachstumsfaktor (FGF2) oder Pigment Epithelial Derived Factor (PEDF), zudem die Extrazellulärmatrix mit Integrinen, Metalloproteinasen und den Plasminogen-Aktivatoren, sowie durch subklinische Entzündung aktivierte Leukozyten sind an der Entstehung einer subretinalen Neovaskularisationsmembran beteiligt. Die Schlüsselrolle wird jedoch dem Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) zugesprochen.

Mehrere Faktoren führen hierbei zu einer vermehrten Expression des VEGF. Mit zunehmendem Alter kommt es zur Verdickung der Bruch'schen Membran. Dies wird zudem gefördert durch die Lipidablagerungen der Drusen. Der dadurch erhöhte Diffusionswiderstand hemmt den Stoffwechsel zwischen retinalem Pigmentepithel (RPE) und Choroidea und beeinflusst zusätzlich den Transport der im RPE gebildeten Wachstumsfaktoren.

Nach Akkumulation von Abbauprodukten an der Bruch-Membran kommt es durch lokale Hypoxie kompensatorisch zu einer erhöhten Expression von VEGF. VEGF wird zusätzlich durch diese Ablagerungen gebunden und kann folglich nur erschwert in die Choriokapillaris diffundieren (Hewitt et al 1989).

Die Makula ist aufgrund der hohen Sauerstoffversorgung und der Lichtexposition oxidativem Stress ausgesetzt. Dieser fördert zum einen die Akkumulation von Lipofuszin, gelblichen, kugelförmigen Granula, welche mit Lipidmembranen umgeben sind. Sie gehen aus Lysosomen hervor und stellen einen Biomarker für die zelluläre Alterung und sind ein kumulativer Index für die oxidative Schädigung. Unter anderem akkumulieren Lipofuszingranula als Nebenprodukt der beständigen Phagozytose der Photorezeptor-Aussensegmente im retinalen Pigmentepithel. Sie enthalten toxische Biomoleküle, die negativen Einfluss auf die normale Zellfunktion haben.

Der oxidative Stress, der im Laufe des Lebens auf die Makula einwirkt, hat jedoch nicht nur Auswirkung auf die Lipofuszinanlagerung, sondern führt zudem auch zu einer vermehrten VEGF-Expression, welches wiederum eine pro-angiogene Wirkung hervorruft.

Führen all diese Faktoren zu einer Verschiebung des angiogenen-antiangiogenen Gleichgewichtes hin zu den pro-angiogenen Stimuli, so kann eine choroidale Neovaskularisation (CNV) entstehen. Allein verantwortlich dafür ist jedoch nicht die lokale Überexpression von VEGF. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass VEGF allein zwar zu einer Gefäßaussprossung führt, diese Gefäße jedoch nicht die Bruch-Membran durchbrechen. Im laser-induzierten Modell der Maus konnte durch Ryan et al. bewiesen werden, dass es erst nach Schädigung bzw. Ruptur der Bruch-Membran zu der Entstehung einer choroidalen Neovaskularisation kommt (Ryan et al 1982).

1.4 Diagnostik der AMD

Neben der Funduskopie gewinnen die Fluoreszeinangiographie (FLA) und auch die optische Kohärenztomographie (OCT) zunehmend in der Diagnostik und Therapie der AMD an Bedeutung. Die FLA stellt zum einen ein wichtiges Instrument dar um die verschiedenen Formen der altersabhängigen Makuladegeneration zu klassifizieren. Zum anderen ist die Farbstoffleckage der Läsion ein wichtiger Faktor zur Beurteilung der Membranaktivität und damit ebenso ein wichtiger Parameter im Hinblick auf die Durchführung einer Therapie.

Zudem wird an Hand der Fluoreszeindarstellung die Spotgrösse, d.h. die Behandlungsfläche, für die photodynamische Therapie bemessen.

1.4.1 Grundlagen der Fluoreszeinangiographie

Die Fluoreszeinangiographie (FLA) kann je nach Fragestellung mit zwei verschiedenen Farbstoffen durchgeführt werden.

Natriumfluoreszein ($C_{20}H_{10}O_5Na_2$) ist ein wasserlöslicher Farbstoff mit einem Molekulargewicht von 376,27 Dalton (Da). Dieser wird über Licht im blau-grünen Bereich von 465 - 490nm angeregt und emittiert daraufhin in der Wellenlänge von 520 – 530nm. Mit einem Sperrfilter wird Blaulicht im Bereich von 465nm gefiltert.

Indozyaningrün, ein Tricarbocyan, besitzt im Vergleich mit Natriumfluoreszein eine höhere Proteinbindung bei einem Molekulargewicht von 775 Dalton. Indozyaningrün wird im Infrarotbereich von 790 – 805nm angeregt und emittiert Licht mit einer Wellenlänge von 825 – 835nm. Ein eingebauter Sperrfilter blockiert dabei die Emission von Licht unter 825nm.

Im Vergleich mit der Angiographie mit Natriumfluoreszein kann mittels Indozyaningrün eine bessere Darstellung choroidaler Strukturen erreicht werden, da eine höhere intravasale Retention sowie eine hohe Transmission von Licht über 800nm vorherrscht. Die Indozyaningrünangiographie (ICGA) stellt also eine sinnvolle Ergänzung in der Diagnostik der altersabhängigen Makuladegeneration, vor allem bei Pathologien im Bereich oder unterhalb des retinalen Pigmentepithels, bei serös-hämorrhagischen Flüssigkeiten und flachen Blutungen dar.

1.4.2. Füllungsphasen der Fluoreszeinangiographie

1.4.2.1. Arterielle Phase

Innerhalb der ersten 10 bis 12 Sekunden nach Farbstoffinjektion färben sich erste größere choroidale Gefäße. Etwa eine Sekunde später sind die retinalen Arteriolen mit Farbstoff gefüllt. Dieser tritt anschließend diffus in das Aderhautgewebe aus und

färbt die Bruch-Membran an. Intaktes RPE, d.h. die äußere Blut-Retina-Schranke, blockiert schließlich eine weitere Diffusion des Farbstoffes in Richtung der inneren Netzhautschichten.

Der Farbstoff gelangt sehr schnell durch die retinalen Gefäße. Sobald die kleinsten Kapillaren erreicht werden, kommt es zu einer plötzlichen Verstärkung der retinalen Fluoreszenz.

1.4.2.2 Venöse Phase

Der Farbstoff erreicht ca. 1,5 Sekunden nach Auftreten der Fluoreszenz in den papillennahen Arterien die postkapillären Venolen („arterio-venöse Passagezeit“) und schließlich die größeren Venen. Zunächst erscheinen die Venen, die Blut vom posterioren Pol transportieren, gefärbt. Die Färbung der Venen schreitet anschließend zentripetal fort. In der frühen arterio-venösen Phase kann so das foveale Kapillarnetz, aber auch das Kapillarnetz einer klassischen CNV gut dargestellt werden. Etwa 25 Sekunden nach Injektion ist der Farbstoff gleichmäßig in den Arterien und Venen verteilt. Zu diesem Zeitpunkt lässt sich das perifoveale Gefäßnetz am besten beobachten.

1.4.2.3 Rezirkulationsphase

Nachdem der Fluoreszeinbolus das Auge verlassen hat, nimmt die Fluoreszenz des gesamten Fundus ab. Nach kurzer Zeit kommt es zu einer Rezirkulation, wodurch die Fundusfluoreszenz erneut ansteigt. Die Rezirkulationsphase entspricht einer mittleren Phase, welche im Bereich von 1 – 3 Minuten post injectionem stattfindet. Nach der Rezirkulationsphase, etwa 5 Minuten nach Injektion, kommt es zu einem erneuten Austritt des Farbstoffes, wodurch der Fundus schließlich in der Spätphase viel dunkler als nach der initialen Injektion erscheint. Zur Unterscheidung von Leckage oder Staining bei der exsudativen Makuladegeneration kann eine Aufnahme in der Spätphase nach etwa 10 Minuten hilfreich sein.

1.4.3 Interpretation der Fluoreszenz

In der Fluoreszeinangiographie kann zwischen Hyper- und Hypofluoreszenz unterschieden werden. Im Folgenden sind Ursachen möglicher Fluoreszenzphänomene dargestellt.

Hyperfluoreszenz	<ul style="list-style-type: none">- erhöhte Ansammlung von Farbstoff- verstärkte Gewebeansammlung- Verminderung von Fluoreszenz-abschwächenden Faktoren wie z.B. Melanin (in RPE und Aderhaut) oder Xanthophyll (in der Makula)- erhöhte Akkumulation von Farbstoff bei pathologischen Gefäßstrukturen oder extravaskulärer Leckage
Hypofluoreszenz	<ul style="list-style-type: none">- Blockade des Fluoreszenzphänomens durch z.B. RPE-Hyperplasie, Blutung- Verminderung des ankommenden Farbstoffes z.B. durch Gefäßpathologien

ICG wird durch Melanin in RPE und Aderhaut, sowie durch Blut und Exsudate vermindert absorbiert. Dadurch werden die Strukturen der Aderhaut im Vergleich mit der Angiographie mit Natriumfluoreszein besser darstellbar.

1.5 Klassifikation der neovaskulären AMD

1.5.1 CNV-Arten

1.5.1.1 Klassische CNV

Die neovaskuläre Makuladegeneration kann mittels Angiographie in unterschiedliche Formen klassifiziert werden. Kann in der Frühphase ein Gefäß netzdargestellt werden, welches mit fortschreitender Zirkulation zunehmend und gleichmäßig von Leckage überdeckt wird, so bezeichnet man die vorliegende Neovaskularisation als klassisch.

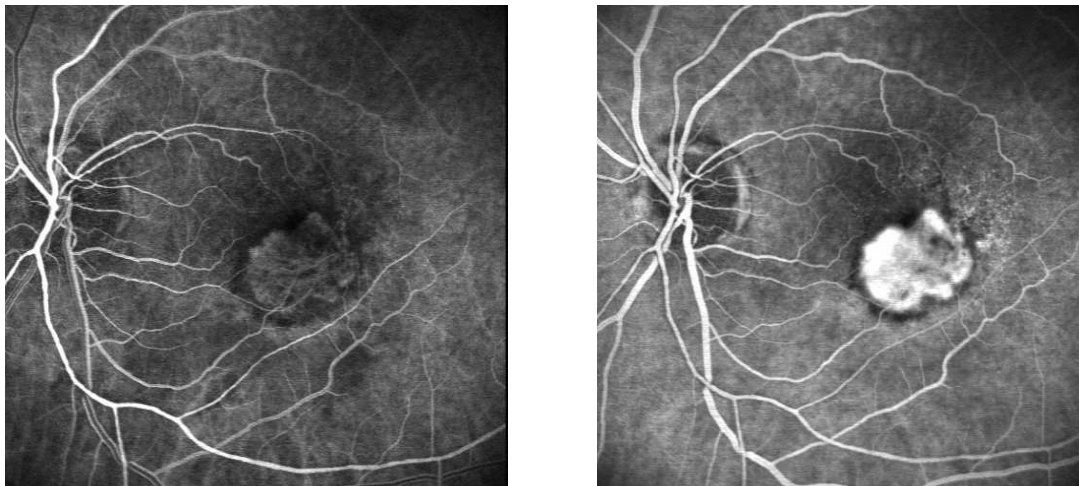


Abb. 1 FLA Früh- und Spätphase einer klassischen CNV

Klassische Membranen sind mit ca. 10-15% aller neu diagnostizierten Neovaskularisationen die seltenste Art der CNV. Das Gefäßnetz dieser CNV-Art durchbricht das retinale Pigmentepithel und liegt unterhalb der neuroretinalen Schichten. Wegen der Lage oberhalb des RPE ist die klassische CNV angiographisch besser abgrenzbar als occulte Neovaskularisationen. Funduskopisch kann eine gelblich-gräuliche Verfärbung mit Netzhautverdickung und Ödembildung gesehen werden. Klassische Membranen wachsen in der Regel schnell und führen daher zügig zu einem Visusabfall.

1.5.1.2 Occulte CNV

Occulte Neovaskularisationen sind im Gegensatz zu den klassischen mit ca. 80% die am häufigsten auftretenden Membranen. Sie wachsen eher langsam, so dass der Visus oft über längere Zeit stabil bleibt.

Sie wachsen vorwiegend unterhalb des retinalen Pigmentepithels und führen daher häufiger als klassische Neovaskularisationen zu einer Pigmentepithelabhebung.

Nach der Klassifikation der Macular Photocoagulation Study Group (MP Study Group 1991) werden zwei Formen der occulteren CNV unterschieden. Bei der fibrovaskulären Pigmentepithelabhebung kommt es in der FLA zu einer ungleichmäßigen Ansammlung von Fluoreszein. Dies führt zu einer, auch in der Spätphase bestehenden, gesprenkelt wirkenden Hyperfluoreszenz. Zeigt sich in der Frühphase der FLA keine oder nur wenig Hyperfluoreszenz und nimmt diese im Verlauf nur langsam zu, so nennt man diese Membran „späte Leckage unbekannter Herkunft“.

Laut Macular Photocoagulation Study Group gibt es bei beiden Formen nur indirekte Hinweise auf Neovaskularisationsmembranen, da eine Überdeckung der Gefäße durch RPE-Anteile und fibrotisches Gewebe eine Darstellung des Gefäßnetzes unmöglich macht.

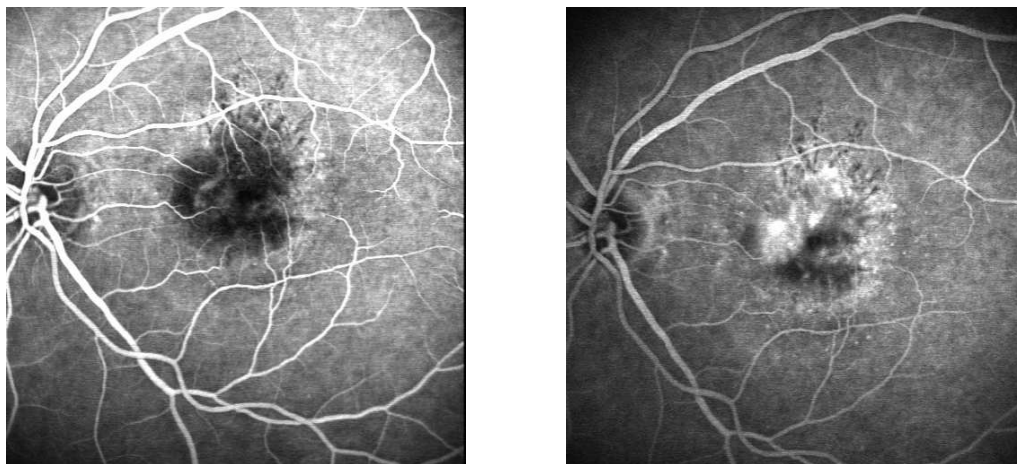


Abb 2. FLA Früh- und Spätphase einer occulteren CNV

1.5.1.3 Minimal-klassische CNV

Bei Progression der occulten Membranen kann es durch zu einem Wachstum der Gefäße durch das retinale Pigmentepithel bis unterhalb der Neuroretina und damit zu einer Konversion in eine gemischte oder vollständig klassische CNV kommen (Schneider U et al 2005; Bressler SB et al 2004).

Dadurch entstehen zusätzlich zu den beschriebenen Hauptformen oft Mischtypen. Besteht ein klassischer Anteil von unter 50% der Gesamtläsion, so bezeichnet man die vorliegende CNV als minimal-klassisch.

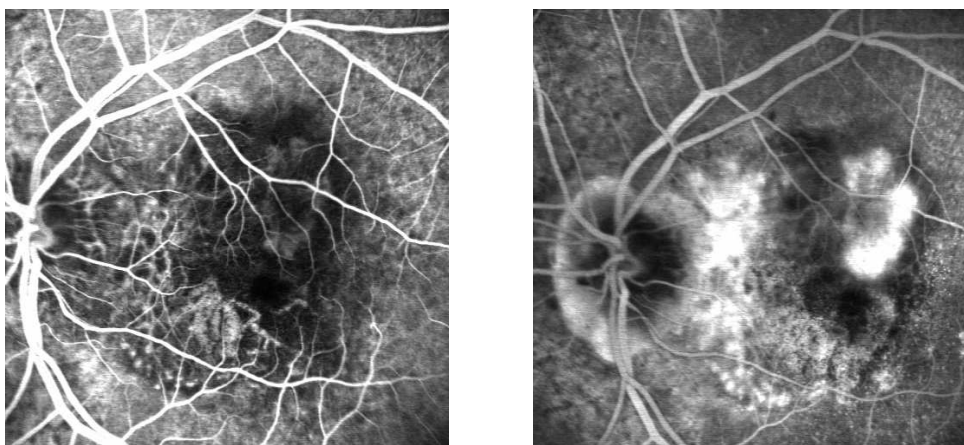


Abb. 3 Früh- und Spätphase einer minimal-klassischen CNV

1.5.2 CNV-Lage

Initial wurde die Lage einer CNV in sub-, juxta- und extrafoveal unterteilt. Als extrafoveal wurden Läsionen bezeichnet, welche über 200µm vom avaskulären Zentrum der Fovea entfernt waren. Reichte die Neovaskularisation 199µm bis 1µm an das Zentrum heran, ohne das Zentrum selbst zu betreffen, wurde die Lage als juxtafoveal bezeichnet. Alle Läsionen, welche direkt unter dem Zentrum lagen, bezeichnete man als subfoveal. Ab März 2006 wurde diese Einteilung vereinfacht. Ab diesem Zeitpunkt wird nun zwischen sub- und extrafoveal unterschieden. Alle Läsionen 200µm und näher zur Foveola werden nun als subfoveal bezeichnet. Alle Läsionen weiter entfernt als 200µm liegen extrafoveal.

1.6 Therapie der AMD

1.6.1 Photodynamische Therapie (PDT)

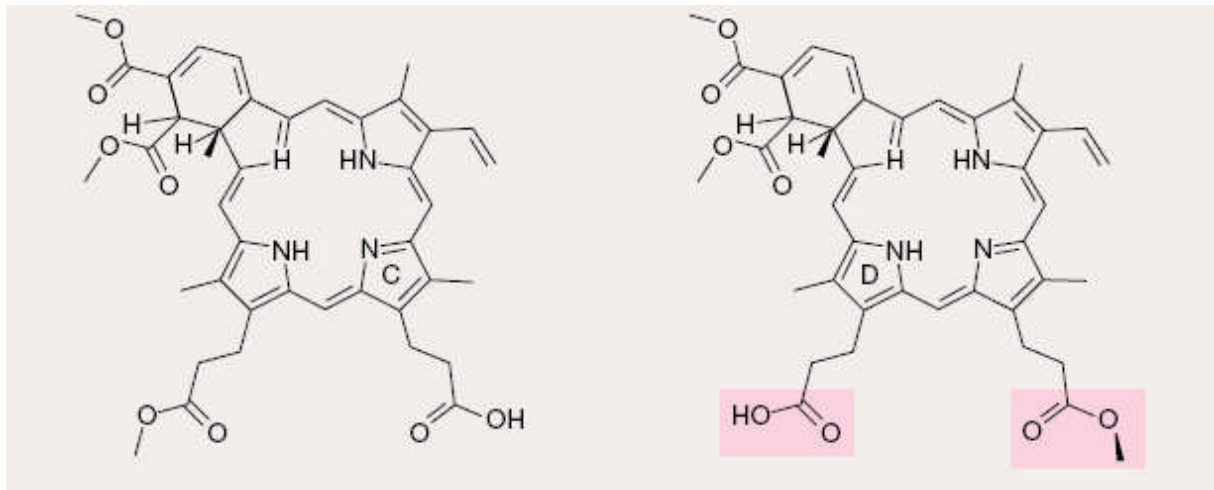


Abb.4 Strukturformel der Verteporfin-Regioisomere (aus Mutschler, Ergänzungen und Korrekturen zu „Mutschler Arzneimittelwirkungen“)

Verteporfin, ein Photosensibilisator der zweiten Generation, ist ein Porphinderivat bestehend aus zwei Regioisomeren, welcher zur photodynamischen Therapie benötigt wird. Verteporfin besitzt ein maximales Absorptionsspektrum bei 689nm und kann daher mittels Licht roter Wellenlänge aktiviert werden. Nach intravenöser Injektion des Farbstoffs bindet dieser an Low Density Lipoproteinen (LDL) (Allison BA et al 1994). Dieser Komplex koppelt im Gewebe wiederum an entsprechende LDL-Rezeptoren, die gehäuft an proliferierenden Zellen, wie z.B. auf den Endothelzellen bei Gefäßneubildungen, zu finden sind. Werden Neovaskularisationen nach Injektion mit Licht entsprechender Wellenlänge bestrahlt, so kommt es durch chemische Reaktionen nach Thrombozytenaggregation zu einer sogenannten „Photothrombose“. Dies führt idealerweise zum Verschluss der Gefäße (Schmidt-Erfurth U et al 1998, Bressler NM et al 2000).

Die Photodynamische Therapie mit Verteporfin galt bislang für die exsudative Form der altersabhängigen Makuladegeneration als Therapie der Wahl. In vielen Fällen ist jedoch trotz mehrmaliger Behandlung ein fortschreitender Visusverlust nicht aufzuhalten.

1.6.2 Triamcinolonacetonid (TA)

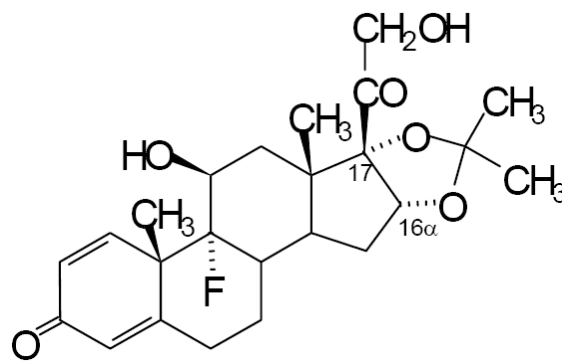


Abb. 5 Strukturformel Triamcinolonacetonid

Triamcinolonacetonid ist ein Glukokortikoid mit einem Molekulargewicht von 434,49 Da. Aufgrund hydrophober Eigenschaften bildet es eine kristalline Suspension, die durch ein geringes Löslichkeitsgewicht eine Depotwirkung mit einem stabilen Wirkstoffspiegel über einen längeren Zeitraum gewährleistet.

TA wird bereits seit 1978 zur Therapie von z.B. chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen, Rhinitis vasomotorica, chronischer Polyarthrit, Mb. Bechterew, Pemphigus vulgaris, Psoriasis oder Dermatitis herpetiformis verwendet. In den 70er und 80er Jahren wurde es unter anderem von R. Machemer erstmals auch für die Augenheilkunde, insbesondere als Medikament für die intravitreale Applikation, verwendet (Machemer R et al 1979; Tano Y et al 1980 und 1981).

Durch die intravitreale Injektion konnten hohe lokale Wirkspiegel hervorgerufen werden ohne wesentliche systemische Beteiligungen zu zeigen. Triamcinolonacetonid besitzt dabei im nicht-vitrektomierten Auge eine Halbwertszeit von ca. 18,6 Tagen und verbleibt dort im Mittel ca. 13 Wochen. Im vitrektomierten Auge dagegen besteht eine Halbwertszeit von nur 3,2 Tagen (Beer PM et al 2003). Dies wird vor allem durch eine bessere Dispersion und eine dadurch bedingte höhere Clearancerate aus dem Glaskörper erklärt.

Die Wirkung der Steroide zeichnet sich dadurch aus, dass sie nicht allein immunsuppressiv und antiphlogistisch wirken, sondern zudem antiexsudativ, antiproliferativ und antiangiogenetisch (Bhattacharjee P et al 1983, Penfold PL et al 2000, Ingber DE et al 1986). Daher werden seit den 80er Jahren zunehmend Erkrankungen therapiert, bei denen es zu einer anormalen Zellproliferation und zur intra- und subretinalen Ödembildung gekommen ist. So werden derzeit z.B. Patienten mit Makulaödem bei Diabetes mellitus, nach Venenverschlüssen, Uveitis oder Intraokularlinsenimplantation behandelt. Auch im Rahmen der AMD kommt es zur Ödembildung und zur Proliferation von Gefäßen, sodass Triamcinolonacetonid auch bei diesen Erkrankungen eine Therapieoption darstellen kann.

Nach der photodynamischen Therapie kommt es zudem zu einer gesteigerten Expression von VEGF, wodurch ein neuerliches Wachstum von choroidalen Neovaskularisationen gefördert wird (Tatar O et al 2006). Mittels Triamcinolonacetonid als Zusatz zur PDT könnte dieser Vorgang abgefangen werden. Der synergistische Effekt aus Gefäßokklusion durch PDT und Reduktion der vasoproliferativen Faktoren durch Triamcinolonacetonid könnte die Behandlung der CNV bei AMD positiv beeinflussen.

In dieser Arbeit soll daher anhand randomisierter, prospektiver Daten geklärt werden, ob durch eine Kombinationstherapie aus photodynamischer Therapie und der intravitrealen Injektion von Triamcinolonacetonid im Vergleich zur PDT-Monotherapie ein progressiver Visusverlust eher gemindert werden kann und ob zudem eine geringere Therapierate notwendig ist.

2. Material und Methoden

2.1 Studienvorbereitungen

Für die hier vorgestellte Studie und der intravitrealen Eingabe des Triamcinolonacetonids in Kombination mit der photodynamischen Therapie musste vor Studienbeginn die Zustimmung der Ethikkommission sowie der Behörden des Bundes und der Länder eingeholt werden. Alle Kommissionen stimmten der Durchführung der Studie zu.

2.2 Studienaufbau

Die ITAP-Studie wurde als prospektive, multizentrische, randomisierte open-label Studie konzipiert. Die teilnehmenden Kliniken waren die Augenlinik der Universität Regensburg, die Universitätsaugenklinik Benjamin-Franklin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, die Augenlinik Nordstadt Hannover, sowie die Augenlinik des St. Franziskus-Hospital Münster.

2.3 Auswahlkriterien

2.3.1 Einschlußkriterien

In die vorliegende Studie wurden Patienten mit ausschließlich aktiver, subfovealer CNV bei AMD aufgenommen. Neben überwiegend klassischen Membranen konnten minimal klassische und okkulte Neovaskularisationen eingeschlossen werden, sofern eine akute Progression bestand.

Weitere Einschlußkriterien waren zum einen der Visus. Die Sehschärfe mit Korrektur sollte zwischen 0,05 dezimal (20/400 Snellen) und 0,6 dezimal (20/30 Snellen) liegen. Zum anderen war das Alter ein weiteres Einschlußkriterium, wobei die Patienten über 50 Jahre alt sein sollten.

2.3.2 Ausschlußkriterien

Patienten mit folgenden Vorerkrankungen konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden:

- makuläre Erkrankungen außer AMD oder geographische Atrophie
- unkontrolliertes Glaukom mit Druckwerten von 30 mmHg oder höher
- bekannter Steroidresponder
- Z.n. Chorioretinitis oder akute Infektion (auch Konjunktivitis)
- dekompensierte Leberfunktionsstörung
- Porphyrie

Zusätzliche Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein signifikanter Medientrübungen oder eine Unverträglichkeit von Verteporfin oder Fluoreszein. Patienten, an denen eine Makulaoperation durchgeführt wurde konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden. Ebenso wurde als Ausschlusskriterium definiert, wenn drei Monate vor Studienbeginn eine nicht-makuläre Augenoperation durchgeführt worden war.

2.4 Gruppeneinteilung

Sobald die Patienten die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gegeben hatten, wurden die Patienten sukzessiv entsprechend der Randomisierungslisten in eine der drei Therapiegruppen eingeteilt. Die Randomisierungslisten wurden im statistischen Zentrum der Universitätsklinik Benjamin-Franklin der Charité - Universitätsmedizin Berlin generiert und an die Studienzentren verteilt.

Gruppe A bekam eine Monotherapie aus photodynamischer Therapie (PDT) mit Verteporfin. Die Gruppen B und C wurden mit der Kombination aus Verteporfin und Triamcinolonacetonid behandelt. In Gruppe B wurde zunächst die PDT durchgeführt und nach einer Stunde, unter abgedunkelten OP-Bedingungen, Triamcinolon injiziert. Gruppe C erhielt die Triamcinoloninjektion eine Woche vor der PDT.

Anhand dieser Aufteilung kann ein Vergleich der Kombinationsbehandlung als neue zu testende Methode, gegen die Monotherapie mit PDT als etablierte

Behandlungsart stattfinden. Zudem kann durch die Aufteilung in die Gruppe B und C der bessere Injektionszeitpunkt des Triamcinolonacetonids ermittelt werden.

2.5 Screeninguntersuchungen

Patienten mit exsudativer AMD, welche in den Ambulanzen der oben genannten Kliniken vorstellig wurden, wurden hinsichtlich der oben aufgezeigten Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Waren diese erfüllt, erfolgte vor der ersten Behandlung eine Screeninguntersuchung. Diese beinhaltete neben der Aufklärung und Einwilligung des Patienten die Erhebung der demographischen Daten sowie der medizinischen Vorgeschichte und Medikamentenanamnese. Zusätzlich erfolgte eine ophthalmologische Untersuchung mit Kontrolle des vorderen und hinteren Augenabschnittes, Tensiomessung, FLA/ICGA und OCT.

2.6 Durchführung der Fluoreszeinangiographie

Für die FLA-Aufnahmen wurde dem Studienteilnehmer zunächst eine venöse Braunüle gelegt. 5ml einer 10%igen Fluoreszeinlösung wurde rasch intravenös injiziert. Fluoreszein gelangt so über den Blutkreislauf in die choroidalen und retinalen Gefäße. Durch Stimulation mit blauem Licht mit Wellenlänge 490nm werden Fluoreszeinmoleküle auf ein höheres Energieniveau gehoben und emittieren schließlich Licht mit einer Wellenlänge von 530nm. Mit einer Kamera wurden innerhalb 5 bis 25 Sekunden nach Injektion im 10 Sekunden-Intervall Bilder angefertigt bis ca. 1 Minute, dann noch einmal nach ca. 2-3 Minuten. Die Aufnahme der Spätphase erfolgte ca. 5-10 min nach Injektion.

Die Nebenwirkungen der FLA sind vornehmlich gering mit Gelbfärbung der Haut und des Urins, Übelkeit, Erbrechen, Urtikaria und Hautrötung. Selten treten ernste Nebenwirkungen wie Larynxödem, Bronchospasmus und anaphylaktischer Schock auf.

2.7 Durchführung der Indocyaningrünangiographie

Die ICGA eignet sich vor allem für die Untersuchung der choroidalen Zirkulation. Indocyaningrün wird mit Wasser als Lösung gemischt, so dass 40mg ICG in 2 ml enthalten sind. Zwischen 25 und 40mg werden intravenös injiziert. Das Erregungsmaximum der ICG liegt bei 805nm. ICG emittiert daraufhin Licht mit 835nm. Zunächst werden in schneller Abfolge die Frühaufnahmen angefertigt. Nach 3, 10 und 20 Minuten werden schließlich weitere Aufnahmen gemacht. Die Injektion des ICGs kann parallel mit dem Fluoreszein erfolgen. Für die unterschiedlichen Aufnahmen werden dann verschiedene Sperrfilter in der Kamera benutzt.

2.8 Vermessung der CNV

Die so entstandenen Aufnahmen wurden mittels Heidelberg Eye Explorer vermessen.

Zum einen sollte dadurch der durchschnittliche Durchmesser, zum anderen die Fläche der CNV ermittelt werden. Die Fläche erhielt man, indem manuell die CNV umzeichnet wurde. Klassische Membranen wurden anhand der Frühphase, occulte CNV aufgrund der besseren Abgrenzbarkeit eher in der mittleren bzw. späteren Phase vermessen.

Für den Durchschnittsdurchmesser wurde der größte Durchmesser der Neovaskularisationen gemessen und zusätzlich noch der im 90° Winkel dazu gelegene größte Durchmesser. Aus diesen Werten wurde der Mittelwert errechnet.

Die Bemessung des Durchmessers war zudem wichtig für die Anlage der Spotgröße für die PDT. Der Durchmesser des Spots entspricht im Idealfall dem größten Durchmesser, wobei jedoch der Schutz der Papille mitbeachtet werden sollte.

2.9. Therapie

2.9.1 Photodynamische Therapie

Die PDT wurde nach den international anerkannten Parametern durchgeführt. Hierbei wurde anhand der Körperoberfläche des Patienten die Menge an Verteporfin berechnet. Ausgehend von tierexperimentellen Studien hat sich eine Dosierung von 6 mg/m^2 Körperoberfläche bewährt (Husain et al 1999). Insgesamt 30 ml Glukose – Verteporfin – Gemisch wurden innerhalb von 10 min infundiert. Nach 5 min Wartezeit wurde die zuvor mittels Fluoreszeinangiographie ausgemessene Läsion mit dem der Größe entsprechenden Laserspot 83 Sekunden bestrahlt.

Die Studienteilnehmer wurden anschließend über lichtschützende Maßnahmen aufgeklärt und erhielten entsprechend der Halbwertszeit bzw. der Clearancerate aus dem Körper für 48 Stunden eine abgedunkelte Schutzbrille, um weitere phototoxische Effekte zu minimieren.

Weitere Nebenwirkungen des Verteporfins, abgesehen von der Phototoxizität sind Rückenschmerzen, Hautschäden an der Infusionsstelle durch Extravasation und allergische Reaktionen. Diese sind insgesamt jedoch eher selten.

2.9.2 Triamcinoloneingabe

Alle Patienten der Gruppen B und C wurden angewiesen, drei Tage vor geplanter Injektion Antibiotika in das zu behandelnde Auge zu tropfen. War dies erfolgt, konnte die Eingabe von 4mg Triamcinolonacetonid erfolgen. Das Medikament wurde unter sterilen Bedingungen mittels 30G Kanüle durch die pars plana in das Auge eingespritzt. Direkt nach der Injektion erfolgte die Funduskopie durch den Operateur. War die Papille nicht gut durchblutet oder war der Augeninnendruck palpatorisch erhöht, konnte eine Parazentese, eine Entlastung der Vorderkammer durch Ablassen von Vorderkammerflüssigkeit, durchgeführt werden. Eine Stunde post injectionem wurde applanatorisch der Augeninnendruck gemessen, um eine postoperative Tensioerhöhung bei Bedarf sofort behandeln zu können.

2.10 Verlaufsbeurteilung

An jedem Prüftag fand eine Visusbestimmung mittels Visustafel der Early Treatment of Diabetic Retinopathy – Studie (ETDRS), sowie eine Kontrolle von Augeninnendruck, vorderem und hinterem Augenabschnitt statt. Um die Fundusveränderungen nach erfolgter Behandlung genauer beurteilen zu können, wurden zudem eine Fluoreszeinangiographie sowie Aufnahmen mittels OCT durchgeführt. Des Weiteren wurden bei jeder Kontrolle Blutdruck und Puls gemessen, sowie eine Änderung der Medikation oder das Auftreten von Nebenwirkungen vermerkt. In den Kontrollen der Monate 3, 6 und 12 wurde zusätzlich eine ICG-Angiographie durchgeführt. Der genaue Ablauf sowie der Inhalt der einzelnen Kontrollen ist den im Anhang befindlichen Tabellen zu entnehmen (Anhang Flow Charts I-III).

2.11 Prüfziele

Als primäres Prüfziel wurde der Visusanstieg innerhalb eines Jahres nach Therapiebeginn definiert. Sekundäre Prüfziele waren zum einen die Vermeidung einer moderaten Visusverschlechterung von 3 Linien auf der ETDRS-Tafel und der mittlere Visusverlauf nach einem Jahr, der Anteil der Patienten mit einem schweren Visusverlust von 6 oder mehr Zeilen nach einem Jahr sowie angiographische Veränderungen nach 4 Wochen, 3 Monaten und einem Jahr nach Therapiebeginn. Alle diese Prüfziele wurden im Vergleich Mono- zu Kombitherapie bzw. im Vergleich der beiden Kombitherapien untersucht.

2.12 Statistische Auswertung

Es handelt bei der ITAP-Studie um eine prospektive, randomisierte Studie, welche multizentrisch durchgeführt wurde.

Die statistische Auswertung wurde mittels SPSS Version 16.0 durchgeführt.

Folgende statistische Methoden wurden zur Analyse der Daten verwandt:

- deskriptive Statistiken
- Chi-Quadrat-Test (für Gruppenvergleiche zwischen den Therapiearmen bzgl. kategorieller Variablen)
- U-Test von Mann-Whitney (für Gruppenvergleiche bzgl. numerischer Variablen, z.B. A vs. B/C)

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Um eine Vergleichbarkeit der einzelnen Studiengruppen zu gewährleisten, wurde zunächst geprüft, ob die Gruppen untereinander Unterschiede in Alter, Geschlechtsverteilung, Ausgangsvisus und Art der CNV aufweisen. Bezogen auf die genannten Merkmale bestand kein signifikant unterschiedliches Verteilungsmuster.

In den Zentren Berlin, Regensburg, Münster und Hannover konnten insgesamt 92 Patienten, darunter 52 Frauen und 40 Männer, in die Studie eingeschlossen werden. (Tab. 2).

Zentrum	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig Berlin	47	51,1	51,1	51,1
Regensburg	34	37,0	37,0	88,0
Münster	5	5,4	5,4	93,5
Hannover	6	6,5	6,5	100,0
Gesamt	92	100,0	100,0	

Tab 2. Patientenverteilung

Unter den 92 Probanden war jedoch ein Patient fälschlicherweise eingeschlossen worden, ein weiterer Patient hatte zu Beginn der Studie einen mit 40mmHg deutlich erhöhten Augeninnendruck. Diese beiden Patienten wurden für die statistische Analyse nicht hinzugezogen, sodass schließlich 90 Probanden für die Auswertungen zur Verfügung standen.

81 Patienten konnten über 6 Monate nachkontrolliert werden. Bei 55 Probanden konnten zudem auch nach 12 Monaten Daten erhoben werden. 35 Personen erschienen im Laufe der 12 Monate nicht mehr zu den Kontrollen.

3.1.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus 50 Frauen und 40 Männern.

Das durchschnittliche Alter betrug 76 Jahre. Der jüngste Proband war 58 Jahre alt, der Älteste 96.

3.1.2 Allgemeine Vorerkrankungen

16 der 90 Patienten waren Diabetiker. Dies entspricht 17,8% aller Studienteilnehmer. 49 (54,4%) Probanden gaben an, eine arterielle Hypertonie als Vorerkrankung zu haben.

3.1.3 Okuläre Vorerkrankungen

Bei keinem Patienten konnte vor Behandlungsbeginn eine signifikante Medientrübung festgestellt werden, welche ein Ausschlusskriterium dargestellt hätte. 32 Personen gaben an, bereits eine Vorderabschnittsoperation gehabt zu haben, die jedoch alle mehr als drei Monate zurücklagen. Einer Netzhautoperation hatte sich lediglich ein Patient unterziehen lassen müssen.

Vor Beginn der Behandlung wurde durch die jeweiligen Untersucher zusätzlich der Linsenstatus dokumentiert. 4 Linsen wurden als klar eingestuft. 56 Patienten hatten eine Katarakt, 30 Personen waren bereits am grauen Star operiert worden (Tab 3).

Linsenstatus		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	klar	4	4,4	4,4	4,4
	Cat. incipiens	44	48,9	48,9	53,3
	Cat. prolecta	12	13,3	13,3	66,7
	HKL	30	33,3	33,3	100,0
	Gesamt	90	100,0	100,0	

Tab 3. Linsenstatus

3.1.4 CNV-Klassifikation

In die Studie wurden Patienten mit aktiver, subfovealer CNV bei AMD gleich welcher Art eingeschlossen. Innerhalb dieser Patientenpopulation wurden die Neovaskularisationen nach den gängigen FLA-Kriterien (Macular Photocoagulation Study Group 1991) bei 36 Personen als Klassisch, bei 37 als Occult und bei 17 Probanden als Minimal-klassisch eingestuft (Tab. 4).

Art der CNV	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig klassisch	36	40,0	40,0	40,0
okkult	37	41,1	41,1	81,1
minimal klassisch	17	18,9	18,9	100,0
Gesamt	90	100,0	100,0	

Tab 4. CNV-Art

3.1.5 Therapie

Alle Patienten wurden konsekutiv entsprechend einer randomisierten Liste in die verschiedenen Therapiearme eingeteilt. (Tab. 5).

Therapiearm	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig A	32	35,6	35,6	35,6
B	32	35,6	35,6	71,1
C	26	28,9	28,9	100,0
Gesamt	90	100,0	100,0	

Tab 5. Verteilung in Therapiearme

Insgesamt wurden 45 rechte Augen und 45 linke Augen behandelt.

3.2 Visusverlauf

3.2.1 Visus vor Behandlung

Vor der ersten Behandlung wurde bei allen Patienten mittels ETDRS-Tafel in 4m Abstand der Visus bestimmt. Im Mittel konnten die Patienten 52 Buchstaben lesen. Dies entspricht einem Snellenvisus von 20/100 bzw. einem Dezimalvisus von 0,2. Die maximale Anzahl gelesener Buchstaben lag dabei bei 75, die minimale bei 7 Buchstaben.

3.2.2. Visusstabilisierung

3.2.2.1 nach 6 Monaten

Ein halbes Jahr nach der ersten Behandlung zeichnete sich bei 23 Patienten (30,3%) eine Visusstabilisierung, mit einem maximalen Verlust von 5 Buchstaben und einem maximalen Gewinn von ebenfalls 5 Buchstaben, ab. 16 dieser 23 Patienten wurden dabei mit einer der Kombinationstherapien behandelt.

	Anzahl Probanden	Prozentsatz innerhalb der Gruppe
Gruppe A	7	28,0%
Gruppe B	8	32,0%
Gruppe C	8	30,8%

Tab 6. Visusstabilisierung nach 6 Monaten

3.2.2.2 nach 12 Monaten

Nach einem Jahr war der Visus bei 16 Probanden (29,6%) weiterhin stabil. In Gruppe A konnte in 4 Fällen eine Stabilisierung erreicht werden, in den Gruppen B und C jeweils in 6 Fällen.

	Anzahl Probanden	Prozent innerhalb der Gruppe
Gruppe A	4	26,7%
Gruppe B	6	31,6%
Gruppe C	6	30,0%

Tab 7. Visusstabilisierung nach 12 Monaten

3.2.3 Visusgewinn

3.2.3.1 mittlerer Visusgewinn von 5 bis maximal 15 Buchstaben

3.2.3.1.1 nach 6 Monaten

Ein Plus von maximal 15 Buchstaben war innerhalb der ersten 6 Monate bei 7 Probanden (9,2%) zu verzeichnen. Ein Patient erhielt während der Studie die Monotherapie mit PDT. Durch die Kombination aus PDT und Triamcinolon erreichten jeweils 3 Personen einen mittleren Visusgewinn.

	Anzahl Probanden	Prozent innerhalb der Gruppe
Gruppe A	1	8,0%
Gruppe B	3	16,0%
Gruppe C	3	11,5%

Tab 8. mittlerer Visusgewinn nach 6 Monaten

3.2.3.1.2 nach 12 Monaten

Nach einem Jahr zeigten ebenso 7 Studienteilnehmer eine mittlere Visusverbesserung (13,0%). In der Monotherapiegruppe erreichten dies 3 Teilnehmer, in den Kombinationsgruppen insgesamt 4 Patienten.

	Anzahl Probanden	Prozent innerhalb der Gruppe
Gruppe A	3	20,0%
Gruppe B	1	5,3%
Gruppe C	3	15,0%

Tab 9. mittlerer Visusgewinn nach 12 Monaten

3.2.3.2 Starker Visusgewinn von mehr als 15 Buchstaben

3.2.3.2.1 nach 6 Monaten

Nach einem halben Jahr konnten 6 Personen (7,9%) mehr als 15 Buchstaben als zu Beginn der Studie lesen. Im Vergleich zwischen den einzelnen Therapievarianten zeigt sich hierbei kein Unterschied. In allen drei Therapiegruppen befanden sich nach 6 Monaten je 2 Teilnehmer mit diesem starken Visusgewinn.

	Anzahl Probanden	Prozent innerhalb der Gruppe
Gruppe A	2	8,0%
Gruppe B	2	8,0%
Gruppe C	2	7,7%

Tab 10. starker Visusgewinn nach 6 Monaten

3.2.3.2.2 nach 12 Monaten

Nach weiteren 6 Monaten konnte lediglich nur noch bei 3 Personen (5,6%) ein Visusgewinn von mehr als 15 Buchstaben verzeichnet werden. Ein Patient wurde dabei mit PDT-Monotherapie behandelt. Die zwei weiteren Patienten mit einem Visusgewinn von 15 und mehr Buchstaben waren mit zusätzlich Triamcinolonacetonid behandelt worden.

	Anzahl Probanden	Prozentsatz innerhalb der Gruppe
Gruppe A	1	6,7%
Gruppe B	2	10,5%
Gruppe C	0	0,0%

Tab 11. starker Visusgewinn nach 12 Monaten

3.2.4. Visusverlust

3.2.4.1 mittlerer Visusverlust von maximal 5 bis 15 Buchstaben

3.2.4.1.1 nach 6 Monaten

Nach 6 Monaten konnten insgesamt 22 Patienten (28,9%) maximal 15 Buchstaben weniger als zu Beginn der Behandlung lesen. In der Monotherapiegruppe waren dies 6 Probanden, in den Kombinationstherapiegruppen insgesamt 16.

	Anzahl Probanden	Prozent innerhalb der Gruppe
Gruppe A	6	24,0%
Gruppe B	6	24,0%
Gruppe C	10	38,5%

Tab 12. mittlerer Visusverlust nach 6 Monaten

3.2.4.1.2 nach 12 Monaten

Ein Jahr nach Erstbehandlung wurde noch bei 10 Probanden (18,5%) ein Minus von maximal 15 Ziffern verzeichnet.

Ein Proband (47,1%) wurde dabei mit alleiniger PDT, 9 Personen mit einer der Kombinationstherapien behandelt.

	Anzahl Probanden	Prozent innerhalb der Gruppe
Gruppe A	1	6,7%
Gruppe B	4	21,1%
Gruppe C	5	25,0%

Tab 13. mittlerer Visusverlust nach 12 Monaten

3.2.4.2 starker Visusverlust von über 15 Buchstaben

3.2.4.2.1 nach 6 Monaten

Einen starken Visusverlust von über 15 Buchstaben erlitten in den ersten 6 Monaten 18 Probanden (23,7%). Vergleicht man dabei die Mono- mit den Kombinationsgruppen, so ist die Verteilung mit jeweils 9 Probanden gleich.

	Anzahl Probanden	Prozent innerhalb der Gruppe
Gruppe A	9	36,0%
Gruppe B	6	24,0%
Gruppe C	3	11,5%

Tab 14. starker Visusverlust nach 6 Monaten

3.2.4.2.2 nach 12 Monaten

Nach Abschluss des Studienjahres war ebenso bei 18 Personen (33,3%) ein starker Visusverlust zu verzeichnen. Dabei sind in allen drei Therapiegruppen jeweils 6 Personen betroffen, sodass zu diesem Zeitpunkt tendenziell mehr Patienten der Kombinationsgruppen einen starken Visusverlust erlitten.

	Anzahl Probanden	Prozent innerhalb der Gruppe
Gruppe A	6	40,0%
Gruppe B	6	31,6%
Gruppe C	6	30,0%

Tab 15. starker Visusverlust nach 12 Monaten

3.2.5 mittlerer Visusverlauf innerhalb des Studienjahres

Nachdem der mittlere Visus zu Beginn in Gruppe A bei 52, in Gruppe B bei 53 und in Gruppe C bei 51 Buchstaben (20/100 Snellen bzw. 0,2 dezimal in allen 3 Gruppen) lag, konnte zunächst nach drei Monaten in allen Gruppen eine leichte Tendenz zur Visusverschlechterung festgestellt werden. Der mittlere Gesamtvisus betrug nach 3 Monaten 0,16 (20/125 Snellen).

Nach weiteren 3 Monaten fiel der Visus in Gruppe A weiter ab, während sich die Gruppen mit Kombinationstherapie weitgehend stabilisierten. Gruppe A konnte durchschnittlich noch 40 Buchstaben (20/160 Snellen bzw. 0,125 dezimal) lesen, die Gruppen B und C noch jeweils 47 (20/125 Snellen bzw. 0,16 dezimal). Diese Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant (Tab 16).

	A gegen B	A gegen C	B gegen C	A gegen B/C
Mann-Whitney-U	279.500	274.500	323.500	554.000
Wilcoxon-W	630.500	625.500	648.500	905.000
Z	-1.071	-.952	-.028	-1.175
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	.284	.341	.977	.240

Tab 16. Anzahl gelesener Buchstaben Wo 25

Eine weitere Visusstabilisierung in den Kombinationsgruppen konnte in der zweiten Studienhälfte nicht mehr erreicht werden, sodass schließlich alle Gruppen in den Monaten 9 und 12 einen Endvisus von durchschnittlich 0,125 dezimal (20/160 Snellen) erreichten (Tab 17-21).

	A gegen B	A gegen C	B gegen C	A gegen B/C
Mann-Whitney-U	148.000	148.000	181.000	296.000
Wilcoxon-W	284.000	284.000	371.000	432.000
Z	-.383	-.133	-.253	-.297
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	.702	.895	.800	.767
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	.718(a)	.909(a)	.813(a)	

a Nicht für Bindungen korrigiert.

Tab 17. Anzahl gelesener Buchstaben Wo 51

Dieser mittlere Visusverlauf ist in der unten stehenden Grafik nach Therapiegruppen getrennt dargestellt.

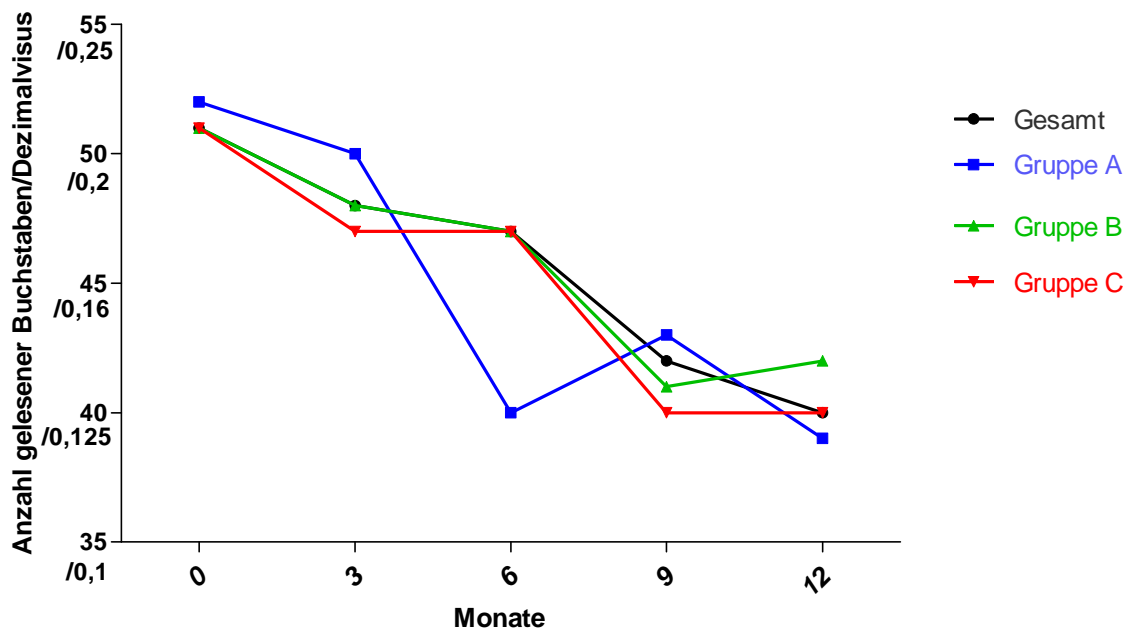


Abb. 6 Visusverlauf

In folgenden Tabellen wird erneut die Anzahl der Buchstaben sowie die daraus resultierenden Visusergebnisse in Snellen- und Dezimalvisus zusammenfassend angezeigt.

		Statistik	Standardfehler
Gruppe A (n=32)	Mittelwert	52,41	2,512
	Untergrenze	47,28	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze 57,53	
	Median	55,0	
	Standardabweichung	14,212	
	Minimum	21	
	Maximum	74	
Gruppe B (n=31)	Mittelwert	52,68	2,283
	Untergrenze	48,01	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze 57,34	
	Median	54,00	
	Standardabweichung	12,713	
	Minimum	22	
	Maximum	75	
Gruppe C (n=27)	Mittelwert	50,78	2,940
	Untergrenze	44,74	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze 56,82	
	Median	54,00	
	Standardabweichung	15,275	
	Minimum	7	
	Maximum	72	
Gesamt (n=90)	Mittelwert	52,04	1,483
	Untergrenze	49,10	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze 54,99	
	Median	54,00	
	Standardabweichung	13,992	
	Minimum	7	
	Maximum	75	

Tab 18. Anzahl der Buchstaben vor Beginn der Therapie

		Statistik	Standardfehler
Gruppe A (n=26)	Mittelwert	39,77	4,833
	Untergrenze	29,82	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze 49,72	
	Median	41,50	
	Standardabweichung	24,642	
	Minimum	3	
	Maximum	85	
Gruppe B (n=26)	Mittelwert	46,85	4,136
	Untergrenze	38,33	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze 55,36	
	Median	46,50	
	Standardabweichung	21,090	
	Minimum	5	
	Maximum	79	
Gruppe C (n=26)	Mittelwert	47,35	3,550
	Untergrenze	40,04	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze 54,66	
	Median	47,50	
	Standardabweichung	18,100	
	Minimum	0	
	Maximum	73	
Gesamt (n=78)	Mittelwert	44,47	2,453
	Untergrenze	39,58	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze 49,35	
	Median	45,00	
	Standardabweichung	21,526	
	Minimum	0	
	Maximum	85	

Tab 19. Anzahl der Buchstaben nach 6 Monaten

		Statistik	Standardfehler
Gruppe A (n=16)	Mittelwert	39,38	5,790
	Untergrenze	27,03	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze 51,72	
	Median	44,00	
	Standardabweichung	23,160	
	Minimum	4	
	Maximum	75	
Gruppe B (n=20)	Mittelwert	41,70	4,856
	Untergrenze	31,54	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze 51,86	
	Median	39,50	
	Standardabweichung	21,716	
	Minimum	4	
	Maximum	74	
Gruppe C (n=20)	Mittelwert	39,60	4,902
	Untergrenze	29,34	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze 49,86	
	Median	45,50	
	Standardabweichung	21,924	
	Minimum	3	
	Maximum	71	
Gesamt (n=56)	Mittelwert	40,38	2,969
	Untergrenze	34,43	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze 46,33	
	Median	44,00	
	Standardabweichung	22,016	
	Minimum	3	
	Maximum	75	

Tab 20. Anzahl der Buchstaben nach 1 Jahr

	Visus	vor Behandlung	Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	Nach 9 Monaten	Nach 12 Monaten
Gesamt	ETDRS	52	48	44	42	40
	Snellen	20/100	20/126	20/160	20/160	20/160
	Dezimalvisus	0,2	0,16	0,125	0,125	0,125
Gruppe A	ETDRS	52	50	40	43	39
	Snellen	20/100	20/100	20/160	20/160	20/160
	Dezimal	0,2	0,2	0,125	0,125	0,125
Gruppe B	ETDRS	53	48	47	41	42
	Snellen	20/100	20/126	20/126	20/160	20/160
	Dezimal	0,2	0,16	0,16	0,125	0,125
Gruppe C	ETDRS	51	47	47	40	40
	Snellen	20/100	20/126	20/126	20/160	20/160
	Dezimal	0,2	0,16	0,16	0,125	0,125

Tab 21. mittlerer Visusverlauf

3.3 Behandlungshäufigkeiten

Innerhalb des Studienjahres sollte bei Bedarf, d.h. bei weiterhin bestehender Leckage in der Fluoreszenzangiographie, die bei Studienbeginn festgelegte Therapie wiederholt werden. Bei ausbleibender Vernarbung bzw. Stabilität konnte folglich während des Beobachtungszeitraumes maximal bis zu viermal behandelt werden.

39 Probanden benötigten innerhalb des Studienjahres 1-2 Behandlungen, während bei 19 Personen über 2 Behandlungen nötig waren, um stabile Netzhautverhältnisse zu erreichen. Betrachtet man die einzelnen Therapiegruppen, so zeigt sich, dass in der Monotherapiegruppe (Gruppe A) zumeist 2 Behandlungen erforderlich waren. In den Kombinationsgruppen zeigt sich diese Tendenz nicht. 40% der Patienten der Gruppe B benötigten nur eine, 36,4% der Fälle jedoch 4 Therapiesitzungen. Die Probanden der Gruppe C hingegen benötigten zumeist 3 Behandlungseinheiten. (Tab 22).

			Randomisierungsarm			Gesamt
			A	B	C	
Häufigkeit der Behandlungen	1	Anzahl der Patienten	4	6	5	15
		% von Häufigkeit der Behandlungen	26.7%	40.0%	33.3%	100.0%
		% von Randomisierungsarm	20.0%	30.0%	27.8%	25.9%
		% der Gesamtzahl	6.9%	10.3%	8.6%	25.9%
	2	Anzahl der Patienten	12	8	4	24
		% von Häufigkeit der Behandlungen	50.0%	33.3%	16.7%	100.0%
		% von Randomisierungsarm	60.0%	40.0%	22.2%	41.4%
		% der Gesamtzahl	20.7%	13.8%	6.9%	41.4%
	3	Anzahl der Patienten	1	2	5	8
		% von Häufigkeit der Behandlungen	12.5%	25.0%	62.5%	100.0%
		% von Randomisierungsarm	5.0%	10.0%	27.8%	13.8%
		% der Gesamtzahl	1.7%	3.4%	8.6%	13.8%
	4	Anzahl der Patienten	3	4	4	11
		% von Häufigkeit der Behandlungen	27.3%	36.4%	36.4%	100.0%
		% von Randomisierungsarm	15.0%	20.0%	22.2%	19.0%
		% der Gesamtzahl	5.2%	6.9%	6.9%	19.0%
Gesamt	Anzahl der Patienten	20	20	18	58	
	% von Häufigkeit der Behandlungen	34.5%	34.5%	31.0%	100.0%	
	% von Randomisierungsarm	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
	% der Gesamtzahl	34.5%	34.5%	31.0%	100.0%	

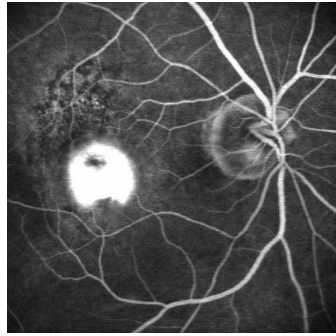
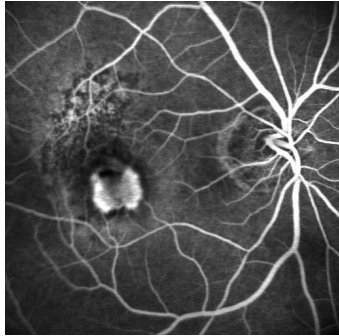
Tab 22. Verteilung der Behandlungshäufigkeiten

Vergleicht man Gruppe A mit den Ergebnissen der Kombinationsgruppen, so kann hinsichtlich der Behandlungshäufigkeit kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,177$). Dennoch zeigt sich ein gewisser Trend dahingehend, dass in den Kombinationsgruppen eher mehr Behandlungen durchgeführt wurden, als in der Monotherapiegruppe.

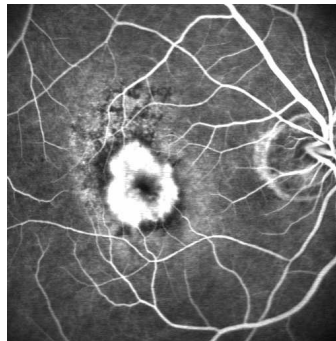
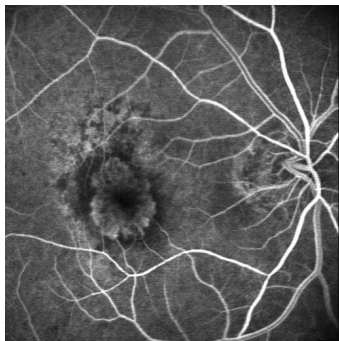
			Therapiearm		Gesamt
			Monotherapie	Kombitherapie	
Häufigkeit der Behandlungen	1	Anzahl der Patienten	4	11	15
		% von Häufigkeit der Behandlungen	26.7%	73.3%	100.0%
		% von Randomisierungsarm	20.0%	28.9%	25.9%
		% der Gesamtzahl	6.9%	19.0%	25.9%
	2	Anzahl der Patienten	12	12	24
		% von Häufigkeit der Behandlungen	50.0%	50.0%	100.0%
		% von Randomisierungsarm	60.0%	31.6%	41.4%
		% der Gesamtzahl	20.7%	20.7%	41.4%
	3	Anzahl der Patienten	1	7	8
		% von Häufigkeit der Behandlungen	12.5%	87.5%	100.0%
		% von Randomisierungsarm	5.0%	18.4%	13.8%
		% der Gesamtzahl	1.7%	12.1%	13.8%
	4	Anzahl der Patienten	3	8	11
		% von Häufigkeit der Behandlungen	27.3%	72.7%	100.0%
		% von Randomisierungsarm	15.0%	21.1%	19.0%
		% der Gesamtzahl	5.2%	13.8%	19.0%
Gesamt	Anzahl der Patienten		20	38	58
	% von Häufigkeit der Behandlungen		34.5%	65.5%	100.0%
	% von Randomisierungsarm		100.0%	100.0%	100.0%
	% der Gesamtzahl		34.5%	65.5%	100.0%

Tab 23. Vergleich der Behandlungshäufigkeiten Mono- gegen Kombinationstherapie

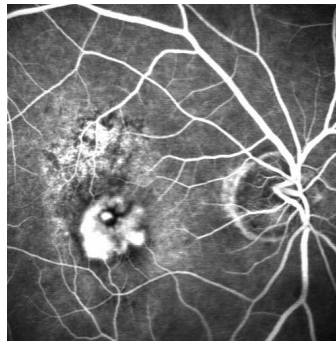
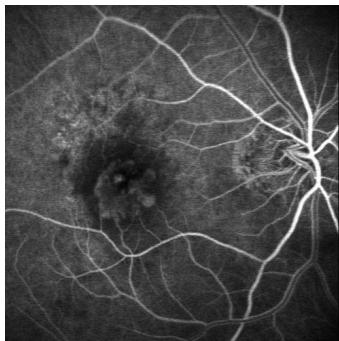
In der Folge werden einige Beispiele an Hand von Fluoreszeinangiographien dargestellt.



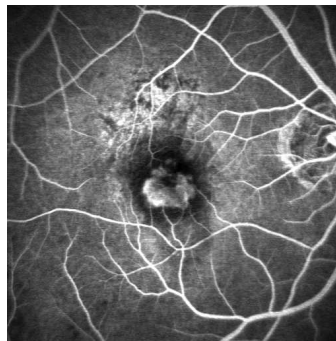
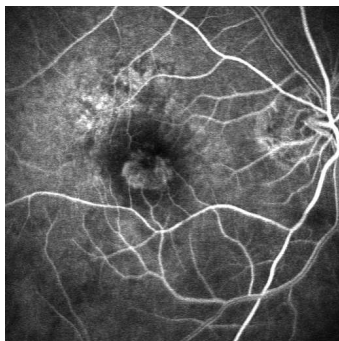
Vor Behandlung 1 (nur PDT)
Visus 0,2



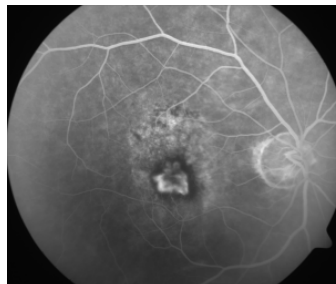
Vor Behandlung 2, Mon 3
Visus 0,125



Vor Behandlung 3, Mon 6
Visus 0,1

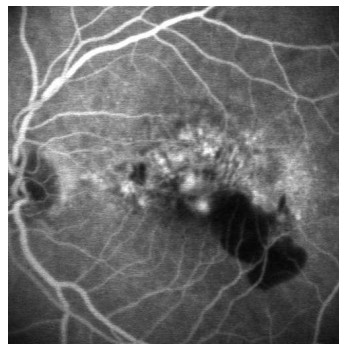
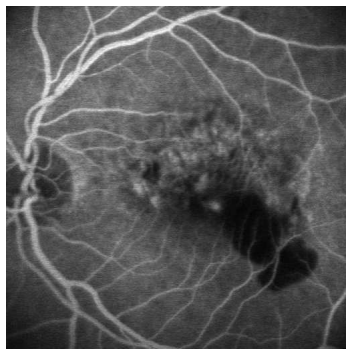


Vor Behandlung 4, Mon 9
Visus 0,1

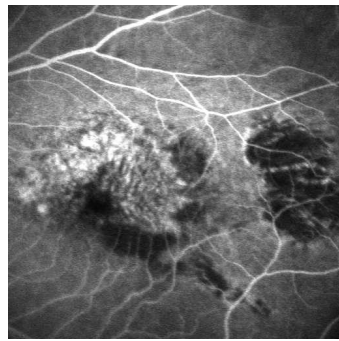
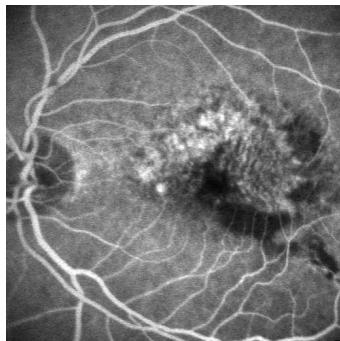


Nach Behandlung 4, Mon 12
Visus 1/15 MTV

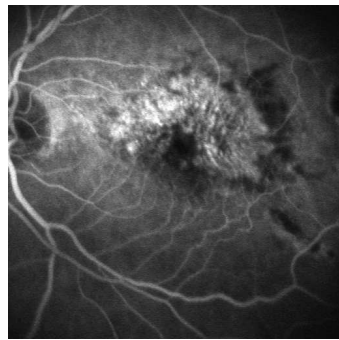
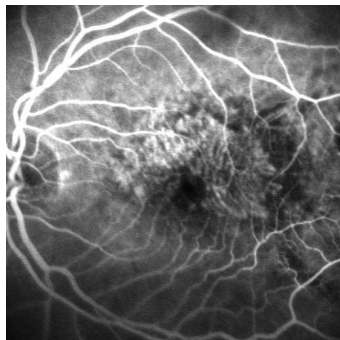
Abb 7. Pat Nr REG003: Früh- und Spätphase einer klassischen CNV, Gruppe A, 4 Behandlungen



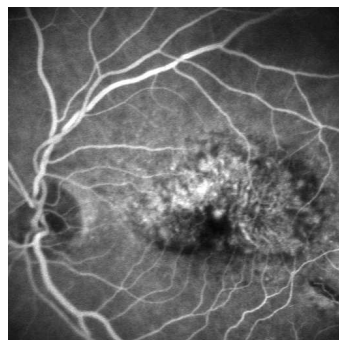
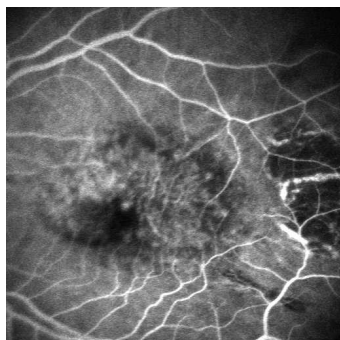
Vor Behandlung 1
(PDT vor TA)
Visus 0,2



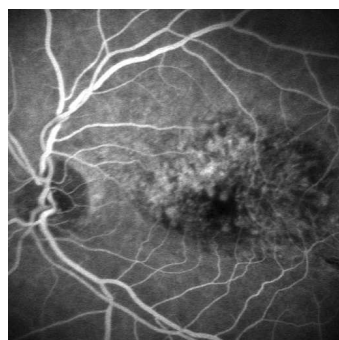
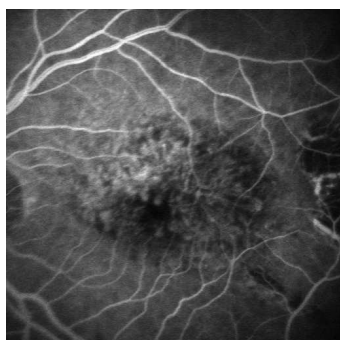
Vor Behandlung 2,
Monat 3
Visus 0,25



Nach Behandlung 2,
Monat 6
Visus 0,2

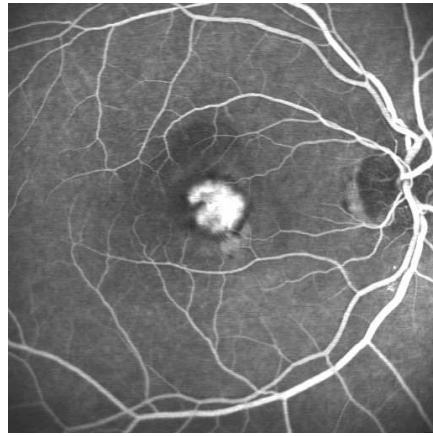
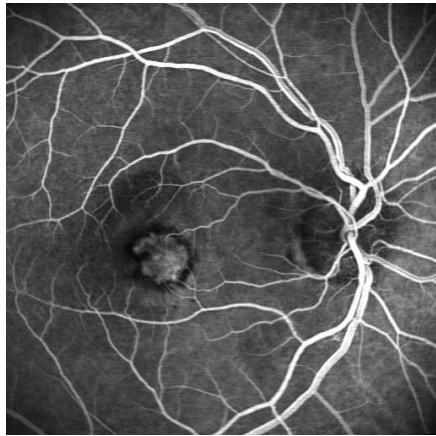


Monat 9, Visus 0,16

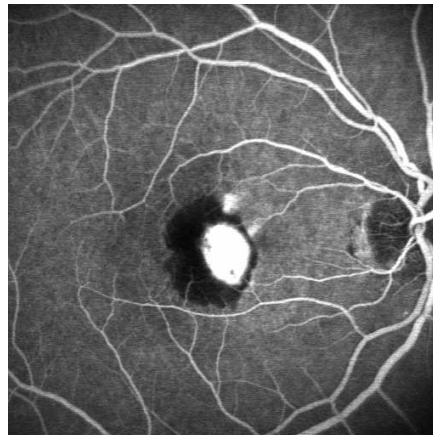
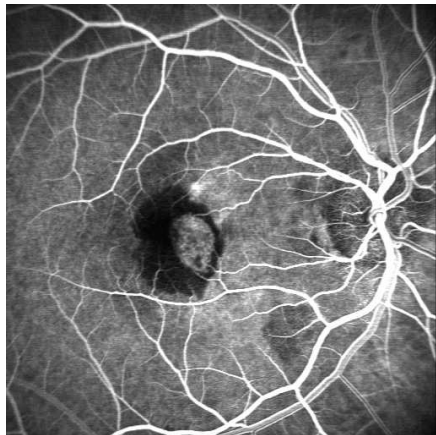


Monat 12, Visus 0,16

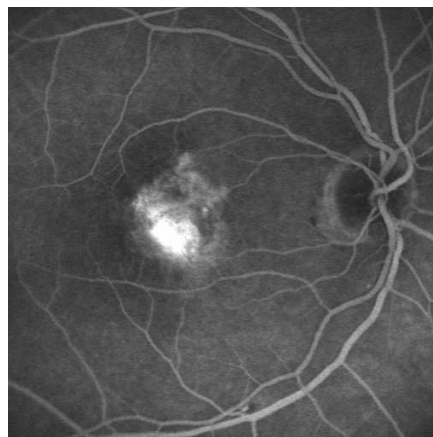
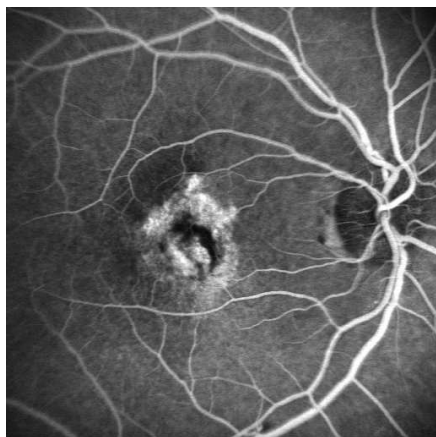
Abb 8. Pat Nr REG023: Früh- und Spätphase einer occulten CNV, Gruppe B, 2 Behandlungen



vor Behandlung 1
(TA vor PDT)
Visus 0,5



vor Behandlung 2,
Monat 6
Visus 0,3



nach Behandlung 2,
Monat 12
Visus 0,1

Abb 9. PAT Nr REG001: Früh- und Spätphase einer klassischen CNV, Gruppe C, 2 Behandlungen

3.4 Angiographische Veränderungen

3.4.1 Veränderungen des Läsionsdurchmessers

Der zu Beginn der Studie ermittelte CNV-Durchmesser lag im Mittel bei 3,54µm. Das Minimum lag dabei bei 1,01µm, das Maximum bei 6,75µm. Innerhalb des Studienzeitraumes stieg dieser Wert auf 4,37µm an (Min. 1,82; Max: 8,03µm) (Tab 25-27).

Diese Veränderungen sind statistisch nicht signifikant ($p=0,204$). Vergleicht man die einzelnen Therapiegruppen untereinander, so kann ebenso kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tab 24).

	A gegen B	A gegen C	B gegen C	A gegen B/C
Mann-Whitney-U	127,000	110,000	178,000	237,000
Wilcoxon-W	317,000	300,000	368,000	978,000
Z	-0,828	-1,391	-0,073	-1,269
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,408	0,164	0,942	0,204
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	.422(a)	.172(a)	0,954(a)	

a Nicht für Bindungen korrigiert.

b Gruppenvariable: Randomisierungsarm

Tab 24. FLA-Durchmesser Woche 51

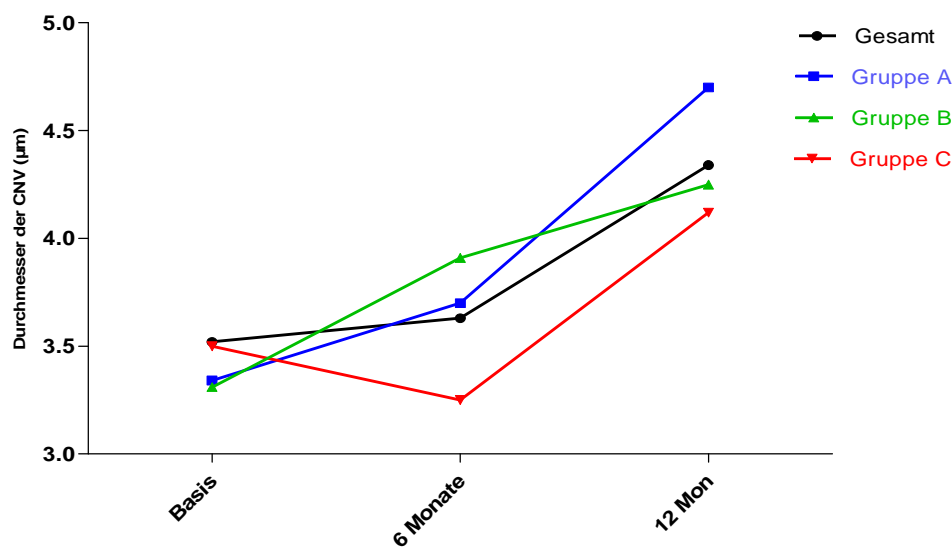


Abb 10. Verlauf des Läsionsdurchmessers

			Statistik	Standardfehler
Gruppe A (n=31)	Mittelwert		3,8441	,30655
		Untergrenze	3,1866	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	4,5016	
	Median		3,7898	
	Standardabweichung		1,18727	
	Minimum		2,12	
	Maximum		6,55	
Gruppe B (n=31)	Mittelwert		3,5628	,26906
		Untergrenze	2,9975	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	4,1281	
	Median		3,4913	
	Standardabweichung		3,4910	
	Minimum		2,08	
	Maximum		6,33	
Gruppe C (n=24)	Mittelwert		3,6272	,29242
		Untergrenze	3,0073	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	4,2471	
	Median		3,5830	
	Standardabweichung		1,20566	
	Minimum		1,48	
	Maximum		6,57	
Gesamt (n=86)	Mittelwert		3,5380	,13797
		Untergrenze	3,2636	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	3,8124	
	Median		3,4954	
	Standardabweichung		1,27201	
	Minimum		1,01	
	Maximum		6,57	

Tab 25 Läsionsdurchmesser vor Beginn der Therapie

			Statistik	Standardfehler
Gruppe A (n=10)	Mittelwert		3,7518	,42594
		Untergrenze	2,7696	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	4,7340	
	Median		3,7742	
	Standardabweichung		1,27781	
	Minimum		1,59	
	Maximum		5,51	
Gruppe B (n=10)	Mittelwert		4,1425	,59043
		Untergrenze	2,7463	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	5,5387	
	Median		4,0667	
	Standardabweichung		1,67000	
	Minimum		2,67	
	Maximum		6,98	
Gruppe C (n=9)	Mittelwert		3,2639	,77688
		Untergrenze	1,3629	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	5,1648	
	Median		3,1893	
	Standardabweichung		2,05543	
	Minimum		1,16	
	Maximum		6,71	
Gesamt (n=29)	Mittelwert		3,7397	,33193
		Untergrenze	3,0531	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	4,4264	
	Median		3,7015	
	Standardabweichung		1,62612	
	Minimum		1,16	
	Maximum		6,98	

Tab 26. Läsionsdurchmesser nach 6 Monaten

			Statistik	Standardfehler
Gruppe A (n=16)	Mittelwert		4,8679	,37000
		Untergrenze	4,0743	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	5,6614	
	Median		4,8237	
	Standardabweichung		1,43301	
	Minimum		2,50	
	Maximum		8,03	
Gruppe B (n=19)	Mittelwert		4,2485	,36049
		Untergrenze	3,4911	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	5,0058	
	Median		4,2320	
	Standardabweichung		1,57135	
	Minimum		1,82	
	Maximum		6,97	
Gruppe C (n=20)	Mittelwert		3,9271	,30832
		Untergrenze	3,2735	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	4,5807	
	Median		3,8135	
	Standardabweichung		1,27125	
	Minimum		2,31	
	Maximum		7,59	
Gesamt (n=55)	Mittelwert		4,3656	,19632
		Untergrenze	3,9718	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	4,7594	
	Median		4,3202	
	Standardabweichung		1,44264	
	Minimum		1,82	
	Maximum		8,03	

Tab 27. Läsionsdurchmesser nach 1 Jahr

3.4.2 Veränderungen der Läsionsfläche

Zu Beginn der Studie betrug die Läsionsfläche der behandelten CNV im Mittel $8,96\mu\text{m}^2$. Das Läsionsmaximum lag dabei bei $28,74\mu\text{m}^2$, das Minimum bei $1,59\mu\text{m}^2$. In Gruppe C waren zu Beginn die mit $9,43\mu\text{m}^2$ größten Läsionen, in Gruppe B, mit insgesamt jedoch nur geringer Differenz, die kleinsten ($8,50\mu\text{m}^2$) (Tab 29-31).

Die Unterschiede der Läsionen bei Studienstart waren nicht signifikant ($p=0,588$). Nach 12 Monaten war die Fläche auf durchschnittlich $13,71\mu\text{m}^2$ (Min. $2,33\mu\text{m}^2$; Max $39,31\mu\text{m}^2$) angestiegen. Im Gruppenvergleich waren die Veränderungen der Fläche jedoch ebenso nicht signifikant (Tab 28).

	A gegen B	A gegen C	B gegen C	A gegen B/C
Mann-Whitney-U	106.500	106.000	169.000	212.500
Wilcoxon-W	296.500	296.000	359.000	953.500
Z	-1.249	-1.266	-.336	-1.432
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	.212	.206	.737	.152
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	.215(a)	.215(a)	.751(a)	

a Nicht für Bindungen korrigiert.

b Gruppenvariable: Randomisierungsarm

Tab 28. FLA-Läsionsfläche Woche 51

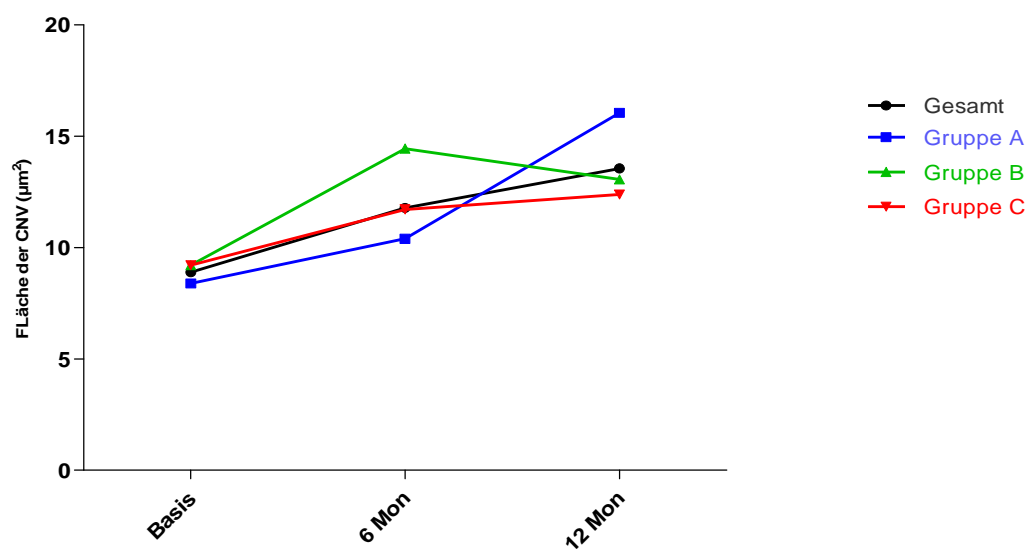


Abb. 11 Verlauf der Läsionsfläche

			Statistik	Standardfehler
Gruppe A (n=28)	Mittelwert		9,1709	1,43902
		Untergrenze	6,0845	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	12,2573	
	Median		8,6084	
	Standardabweichung		5,57329	
	Minimum		3,04	
	Maximum		25,43	
Gruppe B (n=29)	Mittelwert		8,4954	1,43224
		Untergrenze	5,4864	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	11,5045	
	Median		7,7092	
	Standardabweichung		6,24300	
	Minimum		2,40	
	Maximum		28,74	
Gruppe C (n=22)	Mittelwert		9,4265	1,57485
		Untergrenze	6,0879	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	12,7650	
	Median		8,7950	
	Standardabweichung		6,49327	
	Minimum		1,59	
	Maximum		28,63	
Gesamt (n=79)	Mittelwert		8,9617	,69762
		Untergrenze	7,5726	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	10,3508	
	Median		8,3333	
	Standardabweichung		6,16118	
	Minimum		1,59	
	Maximum		28,74	

Tab 29. Läsionsfläche vor Beginn der Therapie

			Statistik	Standardfehler
Gruppe A (n=9)	Mittelwert		10,3868	2,03358
		Untergrenze	5,6973	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	15,0762	
	Median		10,2925	
	Standardabweichung		6,10073	
	Minimum		1,81	
	Maximum		20,66	
Gruppe B (n=8)	Mittelwert		13,3962	3,82543
		Untergrenze	4,3505	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	22,4420	
	Median		12,7314	
	Standardabweichung		10,81996	
	Minimum		5,52	
	Maximum		33,24	
Gruppe C (n=7)	Mittelwert		10,3317	4,16357
		Untergrenze	,1438	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	20,5196	
	Median		9,7775	
	Standardabweichung		11,01578	
	Minimum		1,61	
	Maximum		29,03	
Gesamt (n=24)	Mittelwert		11,3739	1,85255
		Untergrenze	7,5416	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	15,2062	
	Median		10,7387	
	Standardabweichung		9,07559	
	Minimum		1,61	
	Maximum		33,24	

Tab 30. Läsionsfläche nach 6 Monaten

			Statistik	Standardfehler
Gruppe A (n=15)	Mittelwert		16,0470	2,31411
		Untergrenze	11,0837	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	21,0103	
	Median		15,4904	
	Standardabweichung		8,96251	
	Minimum		3,25	
	Maximum		38,86	
Gruppe B (n=19)	Mittelwert		12,8508	2,02408
		Untergrenze	8,5984	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	17,1033	
	Median		12,2332	
	Standardabweichung		8,82277	
	Minimum		2,33	
	Maximum		34,49	
Gruppe C (n=20)	Mittelwert		11,5395	2,01496
		Untergrenze	7,2679	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	15,8110	
	Median		10,4089	
	Standardabweichung		8,30791	
	Minimum		4,12	
	Maximum		39,31	
Gesamt (n=54)	Mittelwert		13,7130	1,17087
		Untergrenze	11,3634	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	16,0625	
	Median		12,9548	
	Standardabweichung		8,52405	
	Minimum		2,33	
	Maximum		39,31	

Tab 31. Läsionsfläche nach 1 Jahr

3.4.5 Choroidale Minderperfusion

Im Studienverlauf der ITAP-Studie fiel bei der Auswertung der Angiographien bei einigen Patienten eine dem in der Größe dem PDT-Spot entsprechende Hypofluoreszenz auf. Diese Hypofluoreszenz, welche stets sowohl in FLA und ICGA zu sehen war, wurde als choroidale Minderperfusion (cMP) gedeutet.

Innerhalb der Studie bestand nach erfolgter Behandlung bei 16 Patienten eine prolongierte choroidale Minderperfusion. Es zeigte sich sowohl eine choroidale Hypofluoreszenz als auch atrophische Areale, welche vermutlich durch die prolongierte Unterversorgung der Choroidea zustande kommen.

Choroidale Minderperfusion	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Nein	74	82,2	82,2	82,2
Ja	16	17,8	17,8	100,0
Gesamt	90	100,0	100,0	

Tab 32. Häufigkeit der choroidalen Minderperfusion

Ursprünglich hatten von diesen 16 Patienten neun eine klassische CNV. Bei 4 Personen bestand eine occulte, sowie bei 3 Probanden eine minimal klassische Läsion.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gruppe A	3	18,75	18,75	18,75
Gruppe B	8	50,00	50,00	68,75
Gruppe C	5	31,25	31,25	100,00
Gesamt	16	100,00	100,00	

Tab 33. Verteilung der cMP in den Therapiegruppen

In 3 Fällen entstand die cMP nach alleiniger PDT. Von den 13 Patienten der Kombinationstherapiegruppen waren 8 in Gruppe B und 5 in Gruppe C eingeteilt (Tab 33, Abb. 12).

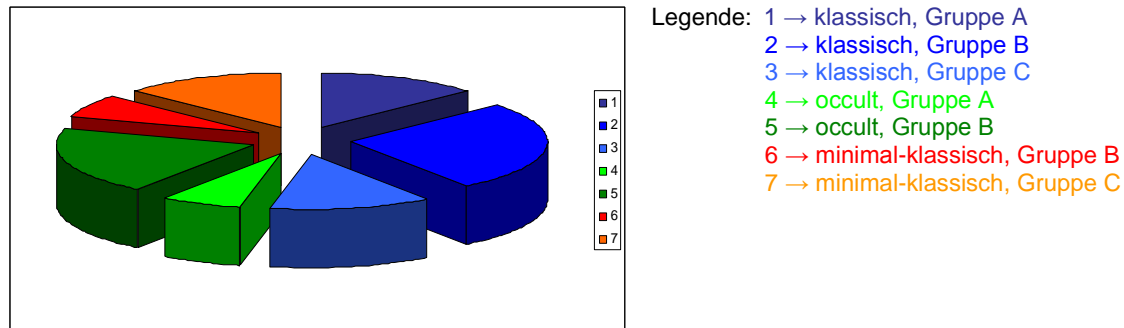


Abb. 12. Verteilung der choroidalen Minderperfusion auf CNV-Typ und Therapiearm

Bei 6 Patienten konnte bereits nach 4 Wochen eine Minderperfusion nachgewiesen werden. Da Patienten mit alleiniger PDT erst nach 3 Monaten nachkontrolliert wurden, waren dies ausschließlich Probanden der Kombinationsgruppen. In 5 Fällen entstand nach 3 Monaten eine choroidale Unterversorgung. Ein Fall zeigte nach 6 Monaten in der Angiographie eine Hypoperfusion, 4 weitere erst in der Abschlussuntersuchung.

Die cMP konnte bei acht Patienten bis zur Abschlussuntersuchung dargestellt werden. 5 aus dieser Gruppe erlitten zwischenzeitlich CNV-Rezidive, wobei nach Behandlung erneut die cMP sichtbar wurde. 3 Personen dieser Probandengruppe entwickelten im Verlauf im Bereich der cMP Atrophiezonen.

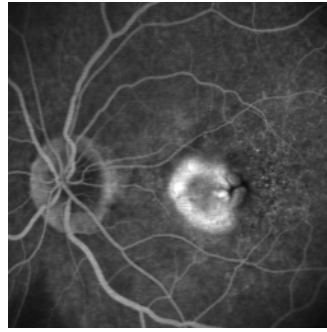
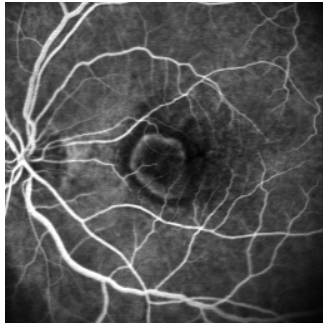
Insgesamt entstand bei 11 Personen die Minderperfusion nach einer Behandlung. 3 Probanden entwickelten nach 2 Therapiesitzungen, sowie 2 Patienten nach 3 Behandlungen die FLA-Hypoperfusion. Insgesamt erhielten die Patienten mit cMP im Mittel 1,1 Behandlungen, bis eine Hypoperfusion in der FLA dargestellt werden konnte.

2 Probanden zeigten nach cMP ein erneutes Aufflammen der CNV-Aktivität, sodass erneut behandelt werden musste. Bei 2 weiteren Teilnehmern konnte nur in einer einzigen FLA eine Hypoperfusion nachgewiesen werden. In 11 Fällen hielt die choroidale Unterversorgung bis zum Studienende an. Teils entwickelten sich daraus Narben, teils auch atrophische Areale.

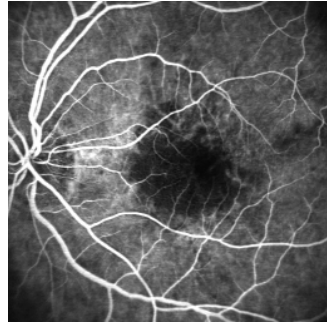
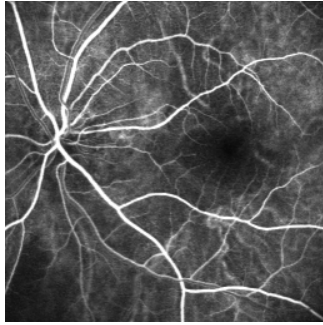
Die betroffenen Patienten erlitten jedoch im Vergleich mit Patienten ohne choroidale Minderperfusion keine gravierendere Visusminderung.

Aufgrund geringer Fallzahlen kann ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Therapiegruppen hierbei nicht festgestellt werden. Dennoch zeigt sich eine Tendenz dafür, dass Patienten mit klassischer CNV eher anfällig für choroidale Minderperfusionen sind, als Patienten mit rein occulter oder minimal-klassischer CNV. Zudem scheint ein erhöhtes Risiko für eine choroidale Minderperfusion nach einer Kombinationstherapie zu bestehen.

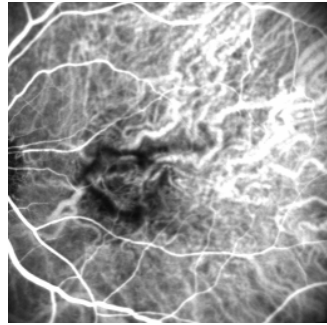
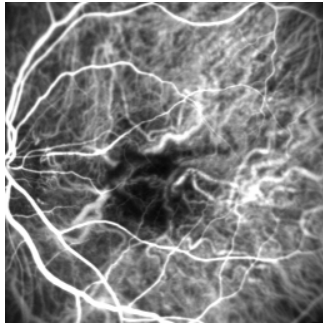
Diese bereits beschriebenen Veränderungen werden im Folgenden anhand von fluoreszeinangiographischen und indocyanningrünangiographischen Bildern dargestellt.



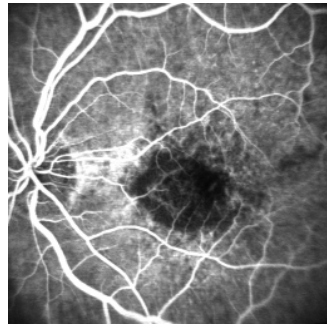
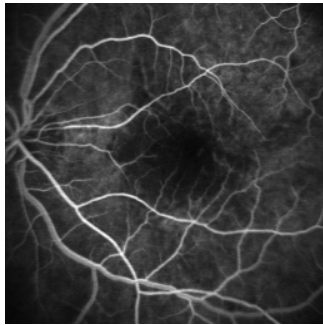
FLA vor 1. Behandlung
(TA vor PDT)
Visus 0,125



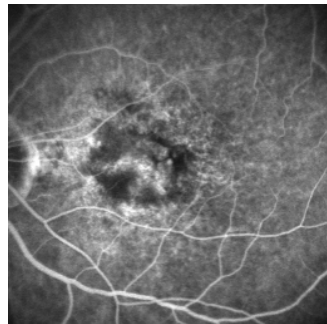
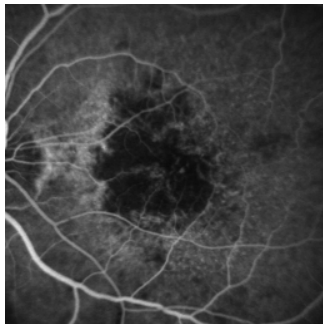
FLA nach 4 Wochen
Visus 0,1



ICGA nach 4 Wochen,
Visus 0,1

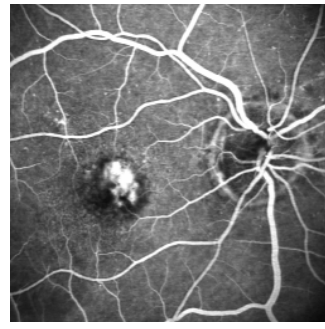
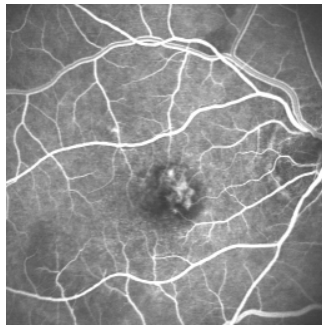


FLA nach 3 Monaten,
Visus 0,1

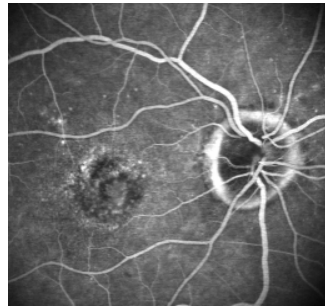
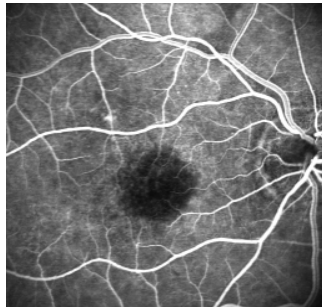


FLA nach 12 Monaten
Visus 1/20 MTV

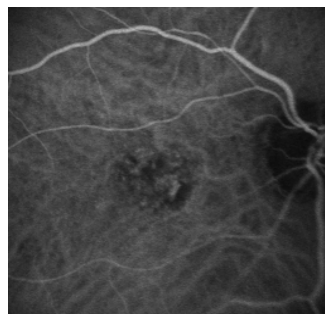
Abb 13. Pat Nr REG015: Gruppe B, 2 Behandlungen, choroidale Minderperfusion nach 4 Wochen



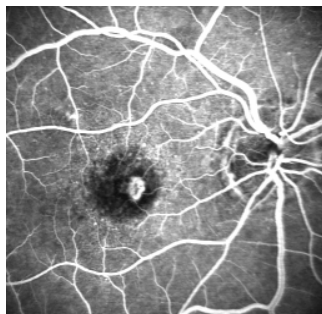
FLA vor 1. Behandlung
(PDT vor TA)
Visus 0,3



FLA nach 4 Wochen
Choroidale Minderperfusion
Visus 0,4



ICGA nach 4 Wochen
Visus 0,4



FLA vor Behandlung 2
nach Mon 6
Visus 0,3



FLA nach Mon 12
Visus 0,4

Abb 14. Pat Nr REG012: Gruppe C, 2 Behandlungen, choroidale Minderperfusion nach 4 Wochen

3.5 Nebenwirkungsprofil

3.5.1 Intraokulare Entzündungen

Während des gesamten Studienjahres bestand bei keinem der Patienten nach Triamcinoloneingabe ein intraokularer Reizzustand.

3.5.2 Tensioerhöhung

Der mittlere Augeninnendruck (IOD = intraokularer Druck) aller Patienten zu Beginn der Studie betrug 15,59 mmHg. In Gruppe A lag der IOD bei 14,72 mmHg, in den Gruppen B und C bei 15,53 mmHg und 17,78 mmHg. Im gruppeninternen Vergleich konnte zu Beginn der Studie kein signifikanter Unterschied der mittleren Tensiwerte festgestellt werden. Ein Patient der Gruppe C hatte bereits initial einen Augeninnendruck von 40 mmHg und wurde folglich aus der Studie ausgeschlossen. Im Verlauf der Studie kam es bei 28 Personen (31,8%) nach 3 Monaten und bei 13 (14,4%) nach 6 Monaten zu einem Druckanstieg um maximal 5 mmHg (Tab. 34, 35). Nach einem Jahr zeigten 9 Probanden (10%) um maximal 5 mmHg erhöhte Werte (Tab. 36). Die Hälfte dieser Patienten waren mit alleiniger PDT behandelt worden. Eine Erhöhung um mehr als 5 mmHg entwickelte sich während der ersten drei Monate bei 1 Person aus der Gruppe A. Im Zeitraum von 6 und 12 Monaten zeigten noch jeweils 4 Probanden eine Erhöhung um über 5 mmHg. 2 Patienten wurden im Verlauf der Studie antiglaukomatös behandelt. Durch diese Therapie konnten schließlich eine Senkung auf normotone Werte erreicht werden. Keiner der Studienpatienten benötigte bei persistierend hohen Druckwerten weitere tensiosenkende Maßnahmen, wie z.B. die Durchführung einer Cyclophototherapie oder Trabekulektomie.

Im Vergleich der Mono – und Kombinationstherapiegruppen konnte kein signifikanter Unterschied in der Tensioentwicklung festgestellt werden.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	< -5	5	5,6	6,0	6,0
	>= -5, < -1	19	21,1	22,9	28,9
	>= -1, <= +1	30	33,3	36,1	65,1
	> +1, <= +5	28	31,1	33,7	98,8
	> +5	1	1,1	1,2	100,0
	Gesamt	83	92,2	100,0	
Fehlend	System	7	7,8		
Gesamt		90	100,0		

Tab 34. Tensioveränderungen nach 3 Monaten

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	< -5	2	2,2	2,9	2,9
	>= -5, < -1	22	24,4	31,4	34,3
	>= -1, <= +1	29	32,2	41,4	75,7
	> +1, <= +5	13	14,4	18,6	94,3
	> +5	4	4,4	5,7	100,0
	Gesamt	70	77,8	100,0	
Fehlend	System	20	22,2		
Gesamt		90	100,0		

Tab 35. Tensioveränderungen nach 6 Monaten

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	< -5	3	3,3	6,1	6,1
	>= -5, < -1	20	22,2	40,8	46,9
	>= -1, <= +1	13	14,4	26,5	73,5
	> +1, <= +5	9	10,0	18,4	91,8
	> +5	4	4,4	8,2	100,0
	Gesamt	49	54,4	100,0	
Fehlend	System	41	45,6		
Gesamt		90	100,0		

Tab 36. Tensioveränderungen nach 12 Monaten

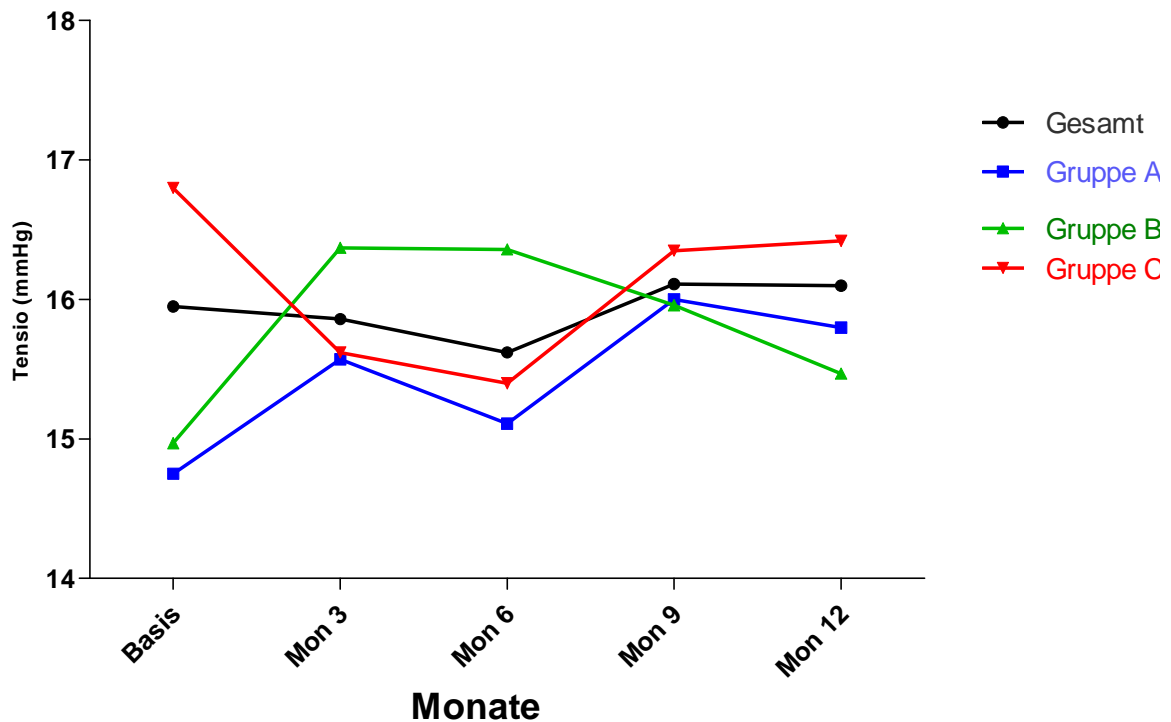


Abb 15. Tensioentwicklung

3.5.3 Kataraktentwicklung

4 Patienten der ITAP-Studie hatten bei Einschluss eine klare Linse. Bei 44 Personen konnte eine incipiente, bei 12 Probanden eine provecta Katarakt diagnostiziert werden. 31 Patienten waren bereits pseudophak (Tab 37).

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig klar	4	4,4	4,4	4,4
Cat. incipiens	44	48,9	48,9	53,3
Cat. provecta	12	13,3	13,3	66,7
HKL	30	33,3	33,3	100,0
Gesamt	90	100,0	100,0	

Tab 37. Linsenstatus vor Beginn der Behandlung

Im Verlauf der Studie wurde bei allen Patienten zu jedem Visit der Linsenstatus erhoben. Nach 12 Monaten wurde so bei insgesamt 31,5% der Studienteilnehmer eine Kataraktprogression festgestellt. Hierbei wurde die Linse bei 6 Personen zunächst als wenig getrübt, nach einem Jahr als provect eingestuft. Ein Patient hatte zunächst eine klare Linse, welche sich im Verlauf zu einer incipienten Katarakt entwickelte. Bis auf eine Person waren alle Probanden, deren Kataraktentwicklung als fortschreitend eingestuft waren, Teilnehmer der Kombinationstherapiegruppen (Tab 38).

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	klar-incipient	1	1,1	2,9	2,9
	incipient geblieben	11	12,2	31,4	34,3
	incipient-provect	6	6,7	17,1	51,4
	incipient-HKL	3	3,3	8,6	60,0
	provect geblieben	3	3,3	8,6	68,6
	provect-HKL	1	1,1	2,9	71,4
	HKL geblieben	10	11,1	28,6	100,0
	Gesamt	35	38,9	100,0	
Fehlend	System	55	61,1		
Gesamt		90	100,0		

Tab 38. Veränderung des Linsenstatus

3.5.6 Pigmentepithelriß

Ein Jahr nach Studienbeginn kam es bei einem Patienten mit occulter CNV zu einem Pigmentepithelriß. Dieser Patienten war der Gruppe B zugeteilt und erhielt somit eine Woche vor PDT die intravitreale Triamcinoloninjection. Der Pigmentepithelriß zeigte sich in Woche 51, nachdem insgesamt drei Behandlungseinheiten durchgeführt worden waren.

4. Diskussion

4.1 Bisherige Therapieformen

4.1.1 Verteporfin

Seit der Einführung des Verteporfin als Therapeutikum bei altersabhängiger Makuladegeneration war die photodynamische Therapie bis in das Jahr 2005 die wichtigste Behandlungsmethode dieser Erkrankung.

In den prospektiven, randomisierten und placebo-kontrollierten Studien der Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group (VIP) sowie der Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group (TAP) konnten im Vergleich zu der Behandlung mit einem Placebo positive Ergebnisse im Sinne eines besseren Visuserhalts erzielt werden:

In die TAP-Studie wurden insgesamt 609 Patienten mit aktiver CNV mit überwiegend klassischem Anteil eingeschlossen. Nach zwei Jahren konnte bei 53% der mit Verteporfin behandelten Patienten ein größerer Visusverlust von mehr als 15 Buchstaben vermieden werden. Der Unterschied zu den mit Placebo therapierten Probanden, bei denen es bei 38% zu einem Visusverlust von weniger als 3 Zeilen kam, war statistisch signifikant. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass auch Patienten mit minimal-klassischer CNV von der Behandlung mit Verteporfin profitierten.

Durchschnittlich wurden dabei im ersten Jahr 3,5 Behandlungen durchgeführt. Innerhalb der zwei Studienjahre waren im Mittel 5 Therapiesitzungen nötig, um stabile Makulaverhältnisse zu erreichen (TAP Study Group 1999). In einer Folgestudie waren die Ergebnisse im dritten Jahr bei einer Rate von 1,3 Therapiesitzungen weiterhin stabil.

2001 wurde durch die VIP Study Group der zweite Bericht der Verteporfin in Photodynamic Therapy Studie veröffentlicht. In einer 2-jährigen Studie wurden 225 Patienten mit occulter sowie klassischer CNV untersucht. Während der Studienjahre konnten 47% der mit einem Placebo behandelten und 30% der mit Verteporfin therapierten Personen bis zu 30 Buchstaben weniger lesen. Weniger als 15 Buchstaben verloren in dieser Zeit 67% der Patienten der Placebogruppe, 54% der

real therapierten Gruppe. Diese Unterschiede waren sowohl bei Patienten mit occulter CNV als auch mit klassischer CNV signifikant.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass das Risiko, einen mittleren und großen Visusverlust zu erleiden, durch die Therapie von Verteporfin signifikant reduziert werden kann (VIP Therapy Study Group 2001).

Eine Visusstabilisierung oder sogar Verbesserung ist durch die photodynamische Therapie nur sehr selten zu erreichen. In der TAP Studie verbesserten sich 9% aller Patienten nach 24 Monaten um 3 oder mehr Zeilen. Minimal klassisch und occulte Subtypen scheinen in weiteren Studien kaum von der Therapie zu profitieren (TAP and VIP Report No. 1. 2003). Zudem erfordert die Behandlung der aktiven CNV häufig mehrfache Wiederholungen der photodynamischen Therapie um ein weiteres Wachstum zu stoppen.

Die wenig befriedigenden Ergebnisse der PDT könnten auf die Gewebseffekte zurückzuführen sein. Durch Schädigung des Gefäßendothels kommt es zu vasookklusiven Mechanismen mit Hypoxie und oxidativem Stress des retinalen Pigmentepithels. Dies wiederum führt zu einer schnellen Gewebsantwort mit Leukozyteninfiltration, Zytokinausstoß und vermehrter Expression des VEGF, wodurch wiederum die Vasoproliferation gefördert wird (Schmid-Erfurth U et al 2003, Finger VH et al 1996).

4.1.2. Triamcinolonacetonid

Nachdem Machemer et al 1979 erstmals bei Patienten mit intraokularen Proliferationen intravitreal Triamcinolonacetonid als Therapieform einsetzten, war dies der Durchbruch zu einer neuen, lokalen Behandlungsmöglichkeit intraokularer Erkrankungen (Machemer R et al 1979). Basierend auf den Studien von Machemer wurde daraufhin zunehmend versucht Erkrankungen, welche mit einer abnormalen Zellproliferation sowie mit intra- und subretinalem Ödem assoziiert sind, mit Triamcinolonacetonid zu behandeln. Verschiedenste Studien befassen sich bis heute daher mit der Therapie von z.B. diabetischem Makulaödem, Zentralvenen-, sowie Venenastverschluss, Irvine-Gass-Syndrom, chronischer Uveitis und vor allem auch

mit der altersabhängigen Makuladegeneration. Dem Triamcinolonacetonid wird dabei ein antiödematöser, aber auch ein antiproliferativer und antiangiogenetischer Effekt zugesprochen (Florman N et al 1977, Penfold PL et al 2000, Wilson CA et al 1992).

Durch eine Verminderung von Migration und Aktivierung von Entzündungszellen kann Triamcinolonacetonid ein Entstehen von Entzündungsreaktionen hemmen. Zudem kommt es durch Hochregulierung von extrazellulärem Matrix-Protein-Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1, zu einem angiostatischen Effekt. Steroide vermindern zusätzlich die Expression von intrazellulären Adhäsionsmolekülen und senken das Risiko der Fibrosebildung.

Mehrere präklinische Versuchsreihen befassten sich mit den Auswirkungen von Triamcinolonacetonid auf das Entstehen von choroidalen Neovaskularisationen. Die Studiengruppe um Ciulla konnte 2001 das Wachstum von im Rattenmodell durch Laser induzierte Neovaskularisationen mittels Triamcinolonacetonid stoppen (Ciulla TA et al 2001). Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass Triamcinolonacetonid die Blut-Retina-Schranke nach erfolgter Laserphotokoagulation stabilisiert. (Wilson CA et al 1992)

Seit den neunziger Jahren wurde anhand vieler klinischen Studien die Wirkungsweise von Triamcinolonacetonid in verschiedenen Dosierungen und Anwendungsmustern getestet.

1995 begannen Penfold et al Triamcinolonacetonid als Therapeutikum bei aktiver CNV bei AMD einzusetzen. In einem 18-monatigen follow-up wurden 30 Augen mit subfovealer und juxtafovealer CNV beobachtet. Mit einer einmaligen Dosierung von 4mg konnte ein signifikant besserer Visus im Vergleich zu einer untherapierten Kontrollgruppe erzielt werden

Challa et al behandelten 1998 30 Augen mit 4 mg Triamcinolonacetonid. Nach eineinhalb Jahren kam es bei 55% der Probanden zu einer Visusstabilisierung. 30% der Patienten erlitten jedoch einen Visusverlust von mehr als 6 Zeilen. Im Vergleich zum natürlichen Verlauf war der Visusverlust bei den behandelten Patienten dennoch weniger stark ausgeprägt (Challa JK et al 1998).

In einer weiteren größeren Studie von Gillies et al wurden insgesamt 151 Probanden behandelt. 75 Personen erhielten in dieser randomisierten Doppellindstudie eine Triamcinoloninjektion, 76 Probanden waren einer Kontrollgruppe zugeordnet. Die

Läsionsgröße war zunächst, drei Monate nach Injektion von 4 mg TA, etwas geringer. Nach einem Jahr war jedoch kein signifikanter Größenunterschied im Vergleich zur Ausgangsgröße mehr festzustellen. 12 Monate nach erster Behandlung zeigte sich, dass das Risiko einen schwerwiegenden Visusverlust mit mehr als 30 Buchstaben zu erleiden nicht vermindert werden konnte. Obwohl die Triamcinioloninjektion von den Patienten gut toleriert wurde, zeigte sich bereits nach einem Jahr ein signifikant höheres Risiko nach Therapie mit Triamcinolonacetonid eine Tensiosteigerung zu erleiden. Nach drei Jahren bestand in einer Folgestudie bei 21 Fällen eine milde (20 – 24 mmHg), bei neun eine mittelschwere (25 – 40 mmHg) und bei zwei Personen eine schwere (über 40 mmHg) Tensioerhöhung. Im Vergleich dazu zeigte sich bei drei der 76 Probanden mit Placebothherapie eine milde Drucksteigerung. Bei keinem Patient der Placebogruppe kam es zu einer mittelschweren oder schweren Tensioerhöhung. Eine weitere beobachtete Nebenwirkung war die Kataraktentwicklung. Nach einem Jahr konnte hierbei zunächst keine signifikant erhöhte Rate festgestellt werden. In der Folgestudie zeigte sich jedoch dennoch eine signifikante Progression der Linsentrübung in den mit Triamcinolonacetonid behandelten Augen. (Gillies MC et al 2003, 2004)

Weitere Studien, insbesondere um Jonas et al, befassen sich mit der Therapie der neovaskulären AMD in höheren Dosierungen von 20 – 25 mg Triamcinolonacetonid. So wurden zum Beispiel in einer Studie aus dem Jahr 2003 vornehmlich occulte CNV (n=68), aber auch wenige klassische Membranen (n=3) mit 25 mg Triamcinolonacetonid behandelt. Innerhalb der ersten drei Monate stieg auch in dieser Studie der Visus signifikant (Jonas JB et al 2003). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass es auch nach Reinjektion zu einer signifikanten Visussteigerung kommt. Hierbei lag der größte Anstieg jeweils 2 – 5 Monate post injectionem (Jonas JB et al 2004).

In vielen Untersuchungen mussten die anfänglich guten Visusergebnisse nach 12 Monaten jedoch erneut relativiert werden. Es zeigte sich, dass eine dauerhafte Visusverbesserung durch die alleinige Therapie mit Kortikoiden nicht erreicht werden kann. Zudem bestanden bei der Therapie mit Triamcinolonacetonid spezifische Nebenwirkungen wie Tensioerhöhung, Kataraktprogression und ein erhöhtes Endophthalmitisrisiko, so dass ein eindeutiger therapeutischer Effekt durch die Monotherapie mit Triamcinolonacetonid nicht endgültig bewiesen werden konnte

(Gillies MC et al, 2003, Zarbin M 2006). Insgesamt kann eine Behandlung der neovaskulären AMD mit ausschließlich Triamcinolonacetonid nicht empfohlen werden.

4.1.3 PDT in Kombination mit Triamcinolonacetonid

Weder die PDT noch die Monotherapie mit Steroiden konnte bislang zufriedenstellende Ergebnisse in der Therapie der AMD erzielen. Nach PDT kann nach initialem Verschluss oft eine Rekanalisierung der Gefäße beobachtet werden. Die PDT führt zu lokalen Thrombosen, wodurch viele angiogene Stimuli, unter anderem auch VEGF, exprimiert werden. Dies stellt einen erneuten Stimulus für das Wachstum der choroidalen Neovaskularisationsmembranen dar. Triamcinolonacetonid hemmt VEGF und könnte somit das neuerliche Wachstum einer CNV nach PDT hemmen.

In einer präklinischen Studie wurde gezeigt, dass die PDT choroidale Neovaskularisationen schneller und effektiver als Triamcinolonacetonid verschließen kann (Li R et al, 2004). Eine Kombinationstherapie aus PDT und Triamcinolonacetonid könnte daher durch zwei verschiedene Komponenten angreifen. Zunächst führt die PDT zu einem schnellen CNV-Verschluss. Danach könnte Triamcinolon das Risiko eines erneuten Wachstums minimieren. Die Kombination aus PDT und Triamcinolonacetonid könnte daher einen besseren therapeutischen Effekt, d.h. eine kürzere Behandlungsdauer mit geringeren Behandlungszahlen und eventuell durch geringere kumulative Schädigung auch einen verbesserten Endvisus erzielen.

Diese theoretischen Überlegungen wurden seit Ende der neunziger Jahre in vielen Studien untersucht (Tab 39).

Zumeist sind diese Studien, im Gegensatz zu der hier vorgestellten ITAP-Studie, retrospektiv und beinhalten oftmals nur geringe Fallzahlen (s. Tab 39). Im Vergleich des Studienaufbaus dieser Untersuchungen zeigt sich eine deutliche Inhomogenität. Bereits die Handhabung der Einschlusskriterien fällt dabei sehr unterschiedlich aus. In einigen Studien werden ausschließlich bislang untherapierte Probanden behandelt, in anderen kann bereits eine Therapie mit PDT oder Steroiden erfolgt sein. Weitere Studien konzentrieren sich ausschließlich auf eine bestimmte CNV-Art

beziehungsweise auf eine bestimmte Lokalisation, im Gegensatz zu anderen, welche allgemein jede CNV in jeder möglichen Lage zu behandeln versuchen. Für die Therapie verwenden einige Studiengruppen 25mg (Jonas et al 2003 und 2004, Augustin AJ et al 2004), andere, wie auch die ITAP-Studie, 4 mg Triamcinolonacetonid. Zudem gibt es keine Vereinheitlichung des Injektionszeitpunktes. Die TA-Injektion kann vor oder nach PDT erfolgt sein, PDT und Triamcinolonacetonid werden aber auch am gleichen Tag gegeben (Tab 39).

Insgesamt sind damit die einzelnen Studien nur sehr schlecht miteinander vergleichbar, so dass ein Vergleich der Studienlage mit den Ergebnissen der ITAP-Studie nur eingeschränkt möglich ist.

Referenz	CNV-Art	Anzahl	Behandlung	Ergebnisse
Spaide et al (2003, 2005)	ohne Einschränkungen	26	4mg TA direkt nach PDT	13 vorher unbehandelte Patienten: Visusanstieg 2,5 Zeilen in Kein signifikanter Unterschied zu 13 vorher mit PDT behandelte Patienten: Tensioerhöhung in 39%, mit topischer Medikation regulierbar
Rechtman et al (2004)	klassisch, occult	14	4mg 6 Wochen nach PDT	Visus in 57% stabil bzw. steigend Milde Tensioerhöhung in 29% Kataraktprogression in 50%
Mosfeghi et al (2004)	subfoveal	35	PDT kombiniert mit TA	21% der 19 zuvor mit PDT behandelten Patienten: Visusverbesserung ≥ 3 Zeilen 6% der 16 Patienten ohne vorheriger Behandlung
Bhavsar et al (2004)	minimal-klassisch, subfoveal	26	4mg TA kombiniert mit PDT	Visusanstieg sowie -verlust in je 88%, dabei 65% mit einmaliger Behandlung Tensioerhöhung in 20%
Johnson et al (2004)	subfoveal	24	TA 1 Woche nach PDT	Visusverbesserung >2 Zeilen in 13%, Visusstabilisierung in 79%, Visusverlust >2 Zeilen in 8% 71% einmalige Behandlung nötig
Augustin et al (2004)	occult	41	25mg TA 12-18h nach PDT	Visusverbesserung von 20/50 auf 20/40 innerhalb 6 Mon
Roth et al (2005)	subfoveal	72	4mg TA 1 Woche vor PDT	Visusstabilisierung in 81%, Visusverbesserung ≥ 2 Zeilen in 21%

Tab 39. Studien zu Kombination PDT/TA bis 2005; entlehnt aus Kaiser et al 2005

Keine der Arbeiten bis 2004, dem Start der ITAP-Studie, war prospektiv und nur wenige randomisiert gestaltet, daher war die Durchführung der ITAP-Studie als prospektive und randomisierte Studie erforderlich.

4.2 Studienergebnisse der ITAP-Studie im Vergleich zur aktuellen Studienlage

4.2.1 Visusverlauf

4.2.1.1 Visusverlauf der ITAP-Studie

Die ersten Studienergebnisse der ITAP-Studie ließen für den Visus 6 Monate nach Erstbehandlung ein stabileres outcome für die Kombinationsgruppen vermuten. Vor der ersten Behandlung betrug der Visus in allen Gruppen 20/100 Snellen (52 Buchstaben). Nach einem halben Jahr war im Durchschnitt der Visus auf 44 Buchstaben herabgefallen. Die Patienten mit alleiniger PDT lagen dabei mit 40 Buchstaben (20/160 Snellen) etwas niedriger als die Patienten der Kontrollgruppen, welche nach 6 Monaten durchschnittlich noch 47 Buchstaben lesen konnten und damit einen Snellen-Visus von 20/126 erreichten. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Nach weiteren 6 Monaten fiel auch bei den Patienten der Kombinationsgruppen der Visus weiterhin ab, während die Patienten der Monotherapie sich im Verlauf weitgehend stabilisierten. Ein Jahr nach Studienbeginn lag schließlich der finale Visus bei durchschnittlich 40 Buchstaben (20/160 Snellen). Gruppe A war von zu Beginn 52 auf 39 Buchstaben (20/160 Snellen), die Kombinationsgruppen von 51 auf 41 Buchstaben (20/160 Snellen), abgefallen. Insgesamt waren keine signifikanten Unterschiede feststellbar.

Vergleicht man die beiden Kombinationsgruppen untereinander so zeigt sich auch hier keine wesentliche Differenzierbarkeit. Beide Gruppen verlieren im Studienzeitraum in etwa gleich viele Zeilen und enden mit einem Snellen-Visus von 20/160.

Hinsichtlich der sekundären Prüfziele konnte ebenso keine statistische Signifikanz zwischen Mono- und Kombitherapie nachgewiesen werden:

Nach 6 Monaten konnten in Gruppe A 8%, in den beiden Kombinationsgruppen 13,8% einen Visusgewinn von mindestens 5 und maximal 15 Buchstaben erreichen. Einen starken Visusgewinn mit einem Plus von mindestens 15 Buchstaben konnten jeweils 8% Probanden der Monotherapiegruppe und 7,9% der Kombinationstherapiegruppen erzielen. Einen Visusverlust von maximal 15 Buchstaben erlitten nach einem halben Jahr im Schnitt 23,7% der Teilnehmer (24,0% in Gruppe A, insgesamt 31,3% in den Gruppen B und C). Einen Visusverlust um mehr als 15 Buchstaben erlitten in der Gruppe mit alleiniger PDT 36,0%. In den Gruppen mit Kombinationsbehandlung erlitten insgesamt 17,8% einen Visusverlust von mehr als 15 Buchstaben.

Nach einem Jahr zeigte sich weiterhin kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen:

Einen mittleren Visusgewinn erreichten nach 12 Monaten 13,0% aller Probanden. Ein Plus von 15 Buchstaben konnte in der Gruppe A ein Proband (6,7%), in den Kombinationsgruppen 2 Personen (10,5%) verzeichnen. Dahingegen war bei weiteren 6,7% der Patienten der Monotherapiegruppe, sowie bei insgesamt 23,1% der Probanden der Kombinationsgruppen ein Minus von maximal 15 Buchstaben zu verzeichnen.

Ein schwerer Visusverlust von über 15 Buchstaben bestand nach Abschluss des Studienjahres bei jeweils 6 Teilnehmern aller Gruppen. In Gruppe A sind dies 40,0% der Patienten, in den Gruppen B und C 30,3%.

Zusammenfassend zeigt sich im Studienverlauf trotz einiger Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen bei keinem der oben genannten Merkmale ein wesentlicher, statistisch signifikanter Unterschied im Visusoutcome.

4.2.1.2 Aktuelle Studienlage

Vergleicht man die Ergebnisse der ITAP-Studie mit der aktuellen Studienlage, so können schon deutliche Unterschiede festgestellt werden.

Spaide et al therapierten 26 Patienten mit einer Kombination aus PDT und 4 mg Triamcinolonacetonid. Die Probanden wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe hatte vor Studienbeginn bereits eine Behandlung mit Verteporfin erhalten, die zweite Gruppe war noch nicht vorbehandelt. Innerhalb der ersten drei Monate kam es in der bereits vorbehandelten Gruppe zu einem Visusanstieg von 0,31 Zeilen, in der Vergleichsgruppe von 1,9 Zeilen. Der Visustrend bestätigte sich ebenso nach einem Jahr. Die erste Gruppe konnte ein Plus von 0,44 Zeilen, die Zweite ein Plus von 2,5 Zeilen, verzeichnen. Der Visus korrelierte zudem mit der Verminderung der FLA-Leckage. Diese war bei den nicht vorththerapierten Personen schneller und beständiger rückläufig, als bei den bereits durch PDT behandelten Probanden (Spaide R et al 2003, 2005).

Eine weitere retrospektive Studie von Rechtman et al behandelte 14 Patienten mit 4mg Triamcinolonacetonid vier Wochen nach PDT. Nach 18 Monaten war der Visus bei der Hälfte aller Teilnehmer stabil. 7% der Probanden konnten nach eineinhalb Jahren mehr als 30 Buchstaben mehr lesen, 14% hatten jedoch einen Visusverlust von 15-29 Buchstaben, 29% sogar von mehr als 30 Buchstaben (Rechtman E et al 2004).

Roth et al behandelten 72 Patienten mit subfovealer CNV mit 4mg TA eine Woche vor PDT. In 81% der Fälle kam es dabei zu einer Visusstabilisierung und in 21% zu einer Visusverbesserung um zwei oder mehr Zeilen (Roth DB et al 2005).

Die oben genannten Studien heben den scheinbar positiven Effekt der Kombinationsbehandlung hervor. Im Allgemeinen scheinen dies vor allem frühere Studien bis in das Jahr 2005 zu tun. Studien, welche zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlicht wurden, zeigen eher weniger positive Ergebnisse, wie es in den folgend aufgeführten Studien der Fall ist.

Ergun et al therapierten 2006 60 Augen zunächst mit PDT und maximal 2-3 Stunden später mit Triamcinolonacetonid. Von den 60 Augen waren 23 bereits mit PDT vorththerapiert. Im 12monatigen Follow-up wurde in 38,3% der Fälle eine Visusstabilisierung erreicht. 3 Patienten hatten eine Visusverbesserung um 3 oder

mehr Zeilen. In jedoch 56,7% der Fälle kam es zu einem Visusverlust um mehr als 3 Zeilen. Läsionstyp, Spotgröße und Patientenalter nahmen dabei auf die Ergebnisse keinen Einfluss. Der vor der Behandlung bestehende Visus schien jedoch einen prädiktiven Effekt zu haben (Ergun E et al 2006).

2007 wurde eine Studie von Schadlu et al veröffentlicht, in der 39 Augen mit PDT und 4 mg TA behandelt wurden. Im Gegensatz zu den bisher veröffentlichten Arbeiten, konnten hier keine positiven Ergebnisse erzielt werden. Der Großteil (72%) der Patienten erreichte keine Visusverbesserung. Bei 51% kam es zu einem Visusverlust. Wie in der Studie von Ergun schien auch hier der vor der Behandlung bestehende Visus einen Einfluß auf das Visusoutcome zu haben. Lag der Visus zu Beginn der Studie unter 20/200 Snellen, so bestand eine 40,9% Chance durch die Therapie eine geringe Visusverbesserung und in 35,75% eine starke Visusverbesserung um mehr als 15 Buchstaben zu erreichen. War der Basisvisus über 20/200 Snellen gelegen, stieg das Risiko keine Visusverbesserung zu erreichen auf 89,4%. Zudem kam es in dieser Gruppe in 58,8% zu einem starken Visusverlust von mehr als 15 Buchstaben. Es bestand also zusammenfassend eine höhere Chance auf ein gutes Outcome, je schlechter der Visus vor Beginn der Therapie war (Schadlu R et al 2007).

In der 2008 publizierte Studie von Roth et al wurden 61 Patienten behandelt. 31 Augen erhielten eine Woche vor PDT eine TA-Injektion, 30 Augen wurden am gleichen Tag mit PDT und Triamcinolonacetonid behandelt. Im Gruppenvergleich zeigte sich innerhalb des Studienjahres kein signifikanter Visusunterschied. Nach Adjustierung der Visusergebnisse auf Basisvisus, Spotgröße, Läsionsart, Alter und Geschlecht konnte ebenso keine signifikante Visusänderung nachgewiesen werden (Roth DB et al 2008).

Die Ergebnisse der Studien von Schadlu und Roth korrelieren eher mit den Ergebnissen der vorliegenden ITAP-Studie, in der ebenso keine signifikante Visusverbesserung, sondern eine gleichmäßige Visusverschlechterung in allen Therapiegruppen nachgewiesen wurde.

4.2.2 Anzahl der Nachbehandlungen

Seitdem die Kombinationstherapie aus Verteporfin und Triamcinolon durchgeführt wird, befassen sich Studien damit, ob die Behandlungsfrequenz durch diese Kombination gegenüber der alleinigen PDT herabgesenkt werden kann. Im Mittel wurden während des Studienjahres der ITAP-Studie 2,0 Behandlungen pro Patient durchgeführt. Im gruppeninternen Vergleich konnten hierbei keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Im Vergleich mit den bereits veröffentlichten Studien zeigen sich im Grunde ähnliche Ergebnisse. Jedoch scheinen in einigen Studien die Patienten mit Kombinationstherapie etwas weniger Behandlung benötigt zu haben.

Von den 14 von Rechtman et al beobachteten Fällen mit 4mg Triamcinolonacetonid 4 Wochen nach PDT erreichten 11 bereits nach einer Behandlung stabile Befunde. Bei den restlichen 3 Patienten waren jeweils Zweitbehandlungen nötig. Im Mittel wurden somit in dieser Studie 1,22 Therapiesitzungen durchgeführt (Rechtman E et al 2004).

Chan et al verglichen ähnlich wie in der ITAP-Studie eine Probandengruppe mit einer Kombinationstherapie aus PDT und 4mg TA am selben Tag mit einer weiteren Gruppe mit alleiniger PDT. Die Gruppe mit Kombinationsbehandlung benötigte mit 1,5 Therapiesitzungen etwas weniger Behandlungen als die Patienten mit Monotherapie (1,96 Behandlungen). Ebenso wie in der ITAP-Studie war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant.

In den von Spaide et al publizierten Arbeiten hatten nach einem Jahr die Patienten, welche bereits vor Studienbeginn mit PDT antherapiert gewesen waren, im Schnitt 1,24 Sitzungen nötig, um stabile Makulaverhältnisse zu erreichen. Die Augen, welche nicht vorththerapiert waren, wurden insgesamt 1,2mal behandelt.

Vergleicht man diese Studien wiederum mit den Ergebnissen der großen PDT-Studien, so zeigt sich, dass dennoch etwas geringere Behandlungszahlen in den Kombinationstherapien benötigt wurden. In der TAP-Studie fanden innerhalb des ersten Studienjahres 3,5 Behandlungen, in der VIP-Studie 3,1 Behandlungen statt (TAP Study Group 1999, VIP Study Group 2001).

Insgesamt ist die Behandlungsrate also höher, ein direkter Vergleich der PDT-Studien mit den PDT/TA-Studien kann jedoch aufgrund unterschiedlicher Einschlusskriterien nicht gezogen werden.

4.2.3 Nebenwirkungen

4.2.3.1 Tensioveränderungen

Die steroidinduzierte Tensioerhöhung ist eine häufige Nebenwirkung der intravitrealen Triamcinoloneingabe. Dieser Effekt korreliert im Allgemeinen mit der antientzündlichen Wirkung des Kortikoids. Die Geschwindigkeit und Intensität des Druckanstiegs ist neben der Applikationsform ebenso abhängig von Dosis, Konzentration, Anwendungsdauer und –frequenz (Bakri SJ et al 2003). Sie tritt in der Regel 1-2 Monaten nach Injektion auf, kann in Einzelfällen jedoch auch am ersten postoperativen Tag oder bis zu 3 Monate nach dem Eingriff stattfinden (Jonas JB et al 2003).

9 der 90 Probanden hatten im Verlauf der ITAP-Studie eine milde Tensioerhöhung bis zu 5 mmHg im Vergleich zum Ausgangswert. Bei 4 Patienten bestand eine Drucksteigerung über 5mmHg. Mittels topischer Antiglaukomatosa konnte in allen genannten Fällen der Augeninnendruck suffizient reguliert werden. Operative Maßnahmen waren in keinem der Fälle nötig.

Ähnliche Ergebnisse wurden in mehreren Studien beobachtet. Smithen et al definierten als Tensioerhöhung eine Drucksteigerung auf 24 mmHg. Nach einer Injektion von 4mg Triamcinolonacetonid hatten innerhalb 14 Wochen 40,6% der Probanden diesen Wert erreicht oder überschritten. Patienten mit einem niedrigeren Ausgangsdruck (unter 15 mmHg) waren mit 22,7% weniger häufig und weniger stark von der Tensioerhöhung betroffen als Patienten mit einem Ausgangsdruck über 15 mmHg (60%) (Smithen LM et al 2004).

Spaide verglich in den zwei bereits genannten Studien auch die Nebenwirkungsprofile von Kombinations- und Monotherapie. Innerhalb der ersten 6 Monate nach Behandlung benötigten 5 von 13 Probanden der Kombinationsgruppe, jedoch nur 2 von 13 der PDT-Gruppe topische antiglaukomatöse Therapie. Nach weiteren 6 Monaten wurde bei 10 von diesen 26 Probanden ein Augeninnendruck von über 24 mmHg gemessen (Spaide RF et al 2003, 2005).

Weitere Studien sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Studiengruppe	Anzahl	Studienzeitraum	Tensioentwicklung
Wingate et al 1999	113	3 Mon	32% >5mmHg 11% >10mmHg
Bakri, Beer 2003		4 Wo 6,6 Wo	48,8% >5mmHg 27,9% >10mmHg
Chan et al 2005	24	12 Mon	33,3% IOD-Erhöhung
Rhee et al 2006	570	12 Mon	53,2% IOD –Erhöhung 50,6% +30% d. Ausgangswertes -> 45,8% > +5mmHg -> 14,2% > +10mmHg

Tab 40. Tensioveränderungen nach 4 mg Triamcinolonacetonidinjektion

In nahezu allen Fällen war eine topische oder systemische Therapie ausreichend, um eine normotone Tensiolage zu erreichen. Der Anteil der Patienten, welche mit Antiglaukomatosa behandelt werden mussten, liegt je nach Studienlage bei 5,7 – 28%. Nur in Einzelfällen waren operative Verfahren wie Cyclophotokoagulation oder Trabekulektomie von Nöten. Eine Indikation hierfür stellen z.B. eine unbefriedigende Tensioausgangslage, ein vorbestehendes Glaukom mit glaukomatösem Nervenschaden oder Kontraindikationen gegen Betablocker oder Azetazolamid. (Wingate RJ et al 1999). Zumeist ist jedoch die topische oder systemische Therapie ausreichend und kann nach etwa 6-8 Monaten wieder abgesetzt werden, so dass das triamcinoloninduzierte Steroidglaukom eine häufige, aber zumeist therapeutisch gut zu beherrschende, passagere Nebenwirkung darstellt (Jaissle GB et al 2004).

4.2.3.1.2 Kataraktentwicklung

Einen deutlichen Einfluss auf die Visusentwicklung hat die Entstehung einer Katarakt, welche durch die Injektion von Kortison gefördert bzw. beschleunigt wird. In einer 2005 veröffentlichten Arbeit von Çekiç et al wird beschrieben, dass eine einzelne TA-Injektion eher die Entstehung einer hinteren Schalentrübung, mehrere Folgeinjektionen die Kataraktentwicklung in allen Schichten begünstigt (Çekiç O et al 2005). Zudem besteht laut Gillies ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Progression der subkapsulären Katarakt und einem erhöhtem Augeninnendruck (Gillies MC et al 2004).

In der ITAP-Studie konnte bei 11 Patienten (33,3%) eine Kataraktprogression festgestellt werden.

Im Vergleich mit weiteren veröffentlichten Studien bestehen ähnliche Ergebnisse, jedoch sind die Ergebnisse der Kataraktprogression, aber auch der Operationsrate hohen Schwankungen unterlegen, wie es der folgenden Tabelle zu entnehmen ist.

Studiengruppe	Follow-up (Mon.)	Kataraktprogression	OP-Indikation
Challa et al 1998	18	6/26 (23%)	5/26 (19%)
Danis et al 2000	6	4/7 (57%)	-
Gillies et al 2002	24	8/33 (24%)	-
Ranson et al 2002	12	0/8 (0%)	-
Gillies et al 2004	12	4/57 (7%)	16/56 (29%)
Chan et al 2005	12	5/19 (26,3%)	3/5 (60%)

Tabelle 41. Kataraktentwicklung nach 4mg Triamcinolonacetat, entlehnt aus Kaiser et al 2005

Die Kataraktentwicklung wurde während des Studienverlaufes der ITAP-Studie jeweils durch den Prüfarzt festgehalten. Eine objektive Klassifizierung mittels z.B. des Lens Opacities Classification Systems fand hierbei jedoch nicht statt, sodass durch die Beurteilung der Linse ein rein subjektiver Eindruck des Prüfarztes bleibt. Somit ist auch nur eine Tendenz und keine statistisch verifizierbare Aussage über die Kataraktentwicklung möglich.

4.2.3.1.3 Endophthalmitis

Die gefürchtetste Nebenwirkung der Triamcinoloneingabe ist wohl die Entstehung einer Endophthalmitis. Diese ist zum einen nur schwer von einer Pseudoendophthalmitis, dem Absinken von Triamcinolonkristallen in der Vorderkammer, zu unterscheiden, zum anderen scheint die inflammatorische Antwort verzögert und dadurch die Endophthalmitis stärker ausgeprägt zu sein.

Im Tiermodell bestand eine 2,8fach höhere Rate an Endophthalmitiden bei der Injektion von Bakterien in Augen, welche zuvor mit 4 mg Triamcinolonacetonid behandelt wurden als bei unbehandelten Kaninchenaugen (Bucher RS et al 2005).

Im Verlauf der ITAP-Studie trat bei keinem der Patienten ein Reizzustand auf bzw. musste bei eine Endophthalmitis behandelt werden.

Betrachtet man vergleichend dazu die derzeitige Studienlage, so findet man unterschiedliche Angaben. Gillies et al untersuchten insgesamt 151 Augen (75 mit 4mg TA/ 76 mit Placebo) und konnten innerhalb des Studienjahres ebenso keine Endophthalmitis verzeichnen (Gillies MC et al 2004). Dagegen stellten andere Studien Infektionsraten von 0,5-0,87% fest (Tab 42). Dies mag damit zusammenhängen, dass in der Anfangszeit die intravitreale Injektion als sogenanntes „office procedure“, d.h. unter minimalen sterilen Bedingungen durchgeführt wurde. Mittlerweile erfolgt die Eingabe in steriler OP-Umgebung, so dass dadurch das Risiko einer Endophthalmitis deutlich minimiert wurde.

Studiengruppe	Anzahl	Dosis	Endophthalmitisrate
Mosfeghi et al 2003	992	4 mg	0,87 %
Nelson et al 2003	416	4mg	0,5%
Gillies et al 2004	151	4 mg	Keine Endophthalmitis

Tab 42. Endophthalmitisrate nach 4mg Triamcinolonacetonid

4.2.3.1.5 Choroidale Minderperfusion

Nach PDT wurden bereits choroidale Minderperfusionen im belichteten Areal beobachtet (Michels S et al 2003, Klais CM et al 2005). Diese konnten sowohl in Tierversuchen als auch am menschlichen Auge gezeigt werden. Die PDT induziert durch Photothrombose eine selektive Zerstörung der vaskulären Endothelzellen der Choriokapillaris. Zudem scheint die in der Folge entstehende Schwellung der retinalen Gefäßzellen die choroidale Minderperfusion zu fördern (Isola V et al 2004, 2006; Kramer M 2005).

Welchen Einfluss die Kombinationsbehandlung aus PDT und Triamcinolonacetonid auf die Stabilität der choroidalen Zellen hat, ist bislang unbekannt, da histopathologische Untersuchungen hierzu fehlen.

In 4 Fallbeispielen mit ausschließlich occuluten und minimal-klassischen Neovaskularisationen beschreiben Klais et al das Auftreten einer choroidalen Minderperfusion nach der Kombinationstherapie mit PDT und 4mg TA (Klais CM et al 2005). Alle Patienten dieser Fallbeobachtungen bemerkten bereits nach einem Tag einen deutlichen Visusverlust. In der daraufhin erfolgten FLA zeigte sich eine choroidale Hypoperfusion, welche spätestens 3 Monate nach erster Behandlung rückläufig war.

In der 2007 veröffentlichten Studie von Luttrull et al wurden retrospektiv 53 Patientenaugen nach einer Kombinationsbehandlung aus PDT und intravitrealer Injektion von Triamcinolonacetonid beobachtet. Als Kontrollgruppe wurden zusätzlich 27 allein mit PDT therapierte Augen in die Studie eingeschlossen. Nach 3 Monaten zeigte die Angiographie der mit PDT allein therapierten Patienten in 11% eine Hypofluoreszenz, die der mit der Kombinationstherapie behandelten Probanden jedoch in 70% der Fälle. Der CNV-Subtyp schien auf die Entwicklung einer choroidalen Minderperfusion keinen Einfluss zu haben. Obwohl das Areal der Minderperfusion dem PDT-Spot entsprach, kam es durch die Entstehung einer Minderdurchblutung der Choroidea zu keinem signifikant schlechteren Visus, sodass Luttrull et al bei diesem Phänomen nicht von einer Nebenwirkung der Kombinationstherapie ausgehen. Sie sehen darin eher einen positiven Effekt der zusätzlichen Triamcinolongabe, da sie die choroidale Minderperfusion als Verlängerung des natürlichen Effektes der PDT betrachten (Luttrull JK et al 2007).

In der ITAP-Studie besteht genauso wie in der oben genannten Studie eine tendenzielle Häufung der choroidalen Minderdurchblutung in den mit Kombinationstherapie behandelten Augen. Jedoch sind die Fallzahlen zu gering, um signifikante Angaben zu machen. Dennoch scheint eine Tendenz zur Verlängerung der choroidalen Unterversorgung nach PDT gegeben zu sein. In der ITAP-Studie zeigen sich diese Phänomene schließlich noch zum Abschlußvisit nach einem Jahr. Ein signifikanter Visusunterschied zwischen den Patienten mit Minderdurchblutung und scheinbar normal durchbluteter Choroidea besteht nicht.

5. Zusammenfassung

Die Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration mittels photodynamischer Therapie zeigte nur mäßige Erfolge. Einerseits waren häufige Nachbehandlungen notwendig, andererseits konnten kaum zufriedenstellende Visusergebnisse erzielt werden.

An die Einführung von Triamcinolonacetonid als Zusatz zur photodynamischen Therapie wurden daher große Erwartungen gestellt.

In vielen Studien wurde der Kombination aus PDT und Triamcinoloninjektion positive Ergebnisse nachgewiesen. Die bisherigen Studien befassten sich zumeist mit dem Visusergebnis, der Nebenwirkungsrate, aber kaum mit dem optimalen Injektionszeitpunkt. Zudem waren die meisten Studien retrospektive Beobachtungen mit oft nur kleinen Fallzahlen.

Die ITAP-Studie wurde daher als eine der ersten prospektiven und randomisierten Studien zur statistisch genauen Beobachtung des Visusverlaufes, der Nebenwirkungen und des optimalen Injektionszeitpunktes initiiert. Zum Ende der Studie zeigte sich, dass zwischen den Therapiearmen kein signifikanter Visusunterschied bestand. Sowohl die Kombinationsgruppe als auch die Monotherapiegruppe benötigten im Laufe des Jahres zwei Behandlungen, um stabile Verhältnisse zu erreichen. In den bislang veröffentlichten Studien sind ebenso relativ niedrige Wiederbehandlungsraten beschrieben, dennoch zeigen einige eine etwas geringere Nachbehandlungsrate in den Kombinationstherapiegruppen. Die Nebenwirkungsrate zeigte im Vergleich mit den anderen Studien im Bereich der Katarakt- und Tensioentwicklung geringere Inzidenzen. Obwohl das Primärziel, die Visusverbesserung durch die Kombinationstherapien, nicht erreicht werden konnte, war die Initiierung der Studie sinnvoll. Anhand prospektiv erhobener Daten konnte schließlich eine statistisch gesicherte Aussage getroffen werden. Inzwischen, nach Abschluss der ITAP-Studie, wurden weitere Studien veröffentlicht, welche die Ergebnisse der ITAP-Studie stützten.

Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass die Kombination aus photodynamischer Therapie und Triamcinolonacetonidinjektion keine Verbesserung der bisher mit PDT-Monotherapie erreichten Visusergebnisse erzielt werden konnte. Da zusätzlich ein gewisses Risiko für eine Tensioerhöhung, Kataraktentwicklung

oder die Entstehung einer Endophthalmitis besteht, kann schließlich eine Kombination aus PDT und Triamcinolonacetonid für die Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration nicht empfohlen werden.

6. Anhang

Anhang I: Flow Chart der Studienbesuche der Gruppe A (nur PDT)

Studienperiode	Screening	Baseline (1. PDT)	Kontrolluntersuchungen (gezählt ab Tag der 1. PDT)						Abschluß- Visite	Follow-up
Visite	V1	V2	V3		V4		V5		V6	V7
Behandlung		B1		B2*		B3*		B4*		
Woche/Monat	Bis –2 Wo	0 Wo	12 Wo		24 Wo		36 Wo		48 Wo	60 Wo
Tag	(bis -14)	0		V3 (+7)		V4 (+7)		V5 (+7)		
Aufklärung, schriftliche Einwilligung*	X	X		X		X		X		
Demographische Daten	X									
Medizinische Vorgeschichte / Anamnese	X									
Ein-/ Ausschlusskriterien	X									
Ophthalmologische Untersuchung	X	X	X		X		X		X	
FLA	X		X		X		X		X	X
OCT	X		X		X		X		X	X
Unerwünschte Ereignisse			X		X		X		X	X
Begleitmedikation	X		X		X		X		X	X
Studienmedikation*		X		X		X		X		
Vitalzeichen (HF, RR)		X		X		X		X		

Anhang II: Flow Chart der Studienbesuche der Gruppe B (PDT vor TA)

Studienperiode	Screening	Base-line 1. PDT	Kontrolluntersuchungen (gezählt ab Tag der 1. PDT)										Abschl visite	Follow- up
			V3	V4		V5#	V6		V7#	V8		V9#		
Behandlung		B1			B2			B3			B4			
Woche/Monat	Bis -2 Wo	0 Wo	4 Wo	12 Wo	12-13 Wo	16- 17 Wo	24- 25 Wo	24- 26 Wo	28- 30 Wo	36- 39 Wo	36- 39 Wo	40-43 Wo	47-51 Wo	59-63 Wo
Tag	(bis -14)	0	28		V4 (+7)			V6 (+7)						
Aufklärung, schriftliche Einwilligung*	X	X		X	X		X	X		X	X			
Demographische Daten	X													
Medizinische Vorgeschichte / Anamnese	X													
Ein-/ Ausschlusskriterien	X	X		X	X		X	X		X	X		X	
Ophthalmologische Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
FLA	X		X	X		X	X		X	X		X	X	X
OCT	X		X	X		X	X		X	X		X	X	X
Unerwünschte Ereignisse			X	X		X	X		X	X		X	X	X
Begleitmedikation	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Studienmedikation*		X			X			X			X			
Vitalzeichen (HF, RR)		X			X			X			X			

Anhang III: Flow Chart der Studienbesuche der Gruppe C (TA vor PDT)

Studienperiode	Scree- ning		Base -line 1. PDT	Kontrolluntersuchungen (gezählt ab Tag der 1. PDT)												Abschl visite	Follow- up	
Visite	V1		V2	V3	V4			V5#	V6			V7#	V8			V9#	V10	V11
Behandlung		B1a	B1b			B2a	B2b			B3a	B3b			B4a	B4b			
Woche/Monat	Bis -2 Wo	-1 Wo	0 Wo	4 Wo	12 Wo	12-13 Wo	13-14 Wo	16-17 Wo	24-25 Wo	24-26 Wo	25-27 Wo	28-30 Wo	36-39 Wo	36-39 Wo	37-40 Wo	40-43 Wo	47-51 Wo	59-63 Wo
Tag	(bis - 14)	-6 (+/- 1)	0	28		V4 (+7)	B2a +7			V6 (+7)	B3a +7			V8 (+7)	B4y +7			
Aufklärung, schriftliche Einwilligung*	X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X			
Demographische Daten	X																	
Medizinische Vorgeschichte / Anamnese	X																	
Ein-/ Ausschlusskriterien	X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	
Ophthalmologische Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
FLA	X			X	X			X	X			X	X			X	X	X
OCT	X			X	X			X	X			X	X			X	X	X
Unerwünschte Ereignisse				X	X			X	X			X	X			X	X	X
Begleitmedikation	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Studienmedikation*		X	X			X	X			X	X			X	X			
Vitalzeichen (HF, RR)		X	X			X	X			X	X			X	X			

Anhang IV: Visus Umrechnungstabelle

EDTRS Buchstaben- score	logMAR	Dezimal		Snellen
84-88	0,0	1,0		20/20
79-83	0,1	0,8		20/25
74-78	0,2	0,63		20/32
69-73	0,3	0,5		20/40
64-68	0,4	0,4		20/50
59-63	0,5	0,32		20/63
54-58	0,6	0,25		20/80
49-53	0,7	0,2		20/100
44-48	0,8	0,16		20/125
39-43	0,9	0,125		20/160
34-38	1,0	0,1		20/200
29-33	1,1	0,08		20/250
24-28	1,2	0,063	= 1/15	20/320
19-23	1,3	0,05		20/400
14-18	1,4	0,04	= 1/25	20/500
9-13	1,5	0,032	= 1/35	20/630
4-8	1,6	0,025		20/800
	1,7	0,02	= 1/50	20/1000
	1,8	0,016		
	1,9	0,0125		
	2,0	0,01	= FZ	20/2000
	2,1			
	2,2			
	2,3	0,005	= HBW	20/4000
	2,4			20/8000
	2,5			
	2,6			
	2,7			
	2,8			
	2,9			
	3,0	0,001	= LP	

Anhang V: Liste der verwendeten Abkürzungen

AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
CNV	Choroidale Neovaskularisation
CMP	Choroidale Minderperfusion
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy-Study
FLA	Fluoreszenzangiographie
ICGA	Indozyaningrünangiographie
IOD	Intraokulardruck
LDL	Low Density Lipoprotein
OCT	Optische Kohärenztomographie
PDT	Photodynamische Therapie
PEDF	Pigment epithelial derived factor
RPE	Retinales Pigmentepithel
TA	Triamcinolonacetonid
VEGF	Vascular endothelial growth factor

7. Literaturverzeichnis

1. Allison BA, Pritchard PH, Levy JG. Evidence of Low Density Lipoprotein Receptor Mediated Uptake of BPD. *Br J Cancer* 1994; 69:833-839
2. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-Related Macular Degeneration: Etiology, Pathogenesis, and Therapeutic Strategies. *Surv Ophthalmol* 2003; 48:257-293
3. Arias L, Garcia-Arumi J, Ramon JM, Badia M, Rubio M, Pujol O. Photodynamic Therapy with Intravitreal Triamcinolone in Predominantly Classic Choroidal Neovascularization. *Ophthalmology* 2006; 113:2243-2250
4. Augustin AJ, Schmid-Erfurth U. PDT and triamcinolone for the treatment of occult CNV in AMD. Presented at the 27th Annual Macula Society Meeting, 26 Feb-1 March 2004: Las Vegas, NV, USA
5. Augustin AJ, Schmid-Erfurth U. Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113(1): 14-22
6. Bakri SJ, Beer PM. The effect of intravitreal triamcinolone acetate on intraocular pressure. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003. 34:386-90
7. Bhattacharjee P, Williams RN, Eakins KE. A comparison of the ocular anti-inflammatory activity of steroidal and nonsteroidal compounds in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24(8) 1143-6
8. Bhavsar AR. Combined verteporfin therapy and intravitreal triamcinolone in the treatment of minimally classic subfoveal CNV with or without RAP lesions. Presented at the American Academy of Ophthalmology 2004 Joint Meeting; 23-26 October 2004; New Orleans, LA, USA. <http://aao.org>
9. Bressler NM, Bressler SB. Photodynamic Therapy with Verteporfin (Visudyne): Impact on Ophthalmology and Visual Science. *IOVS* 2000; 41(3): 624-628
10. Bressler SB. Natural course of choroidal neovascular lesions in the treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) investigation: outcomes potentially relevant to management-TAP report No. 6. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(3):325-329

11. Bucher RS, Hall E; Reed DM, Richards JE, Johnson MW, Zacks DN. Effect of intravitreal triamcinolone acetonide on susceptibility to experimental bacterial endophthalmitis and subsequent response to treatment. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123:649-653
12. Çekiç O, Chang S, Tseng JJ. Cataract progression after intravitreal triamcinolone injection. *Am J Ophthalmol* 2005;139:993-8
13. Challa JK, Gillies MC, Penfold PL, Gyory JF, Hunyor AB, Billson FA. Exsudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: 18 month follow-up. *Aust NZ J Ophthalmol*. 1998; 26:277-281
14. Chan WM, Lai TYY, Wong AL, Tong JP, Liu DTL, Lam DSC. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration: a comparative study. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:337-341
15. Chandler DB, Rozakis G, de Juan E Jr, Machemer R. The effect of triamcinolone acetonide on a refined experimental model of proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1985; 99:686-90
16. Chaudhary V, Mao A, Hooper PL, Sheidow TG. Triamcinolone Acetonide as Adjunctive Treatment to Verteporfin in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2007; 114:2183 – 2189
17. Ciulla TA, Criswell MH, Danis RP, Hill TE. Intravitreal triamcinolone acetonide inhibits choroidal neovascularization in a laser-treated rat model. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:399-404
18. Covert D, Berdeaux G, Mitchell J, Bradley C, Barnes R. Quality of Life and Health Economic Assessments of Age-Related Macular Degeneration. *Surv Ophthalmol* 2007; 52:S20-S25
19. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone acetonide in exsudative macular degeneration. *Retina* 2000;20:244-250
20. DOG e.V. Mitteilungen der DOG. Aktuelle therapeutische Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Ophthalmologe* 2007; 104:628-634
21. Donoso LA, Kim D, Frost A, Callahan A, Hageman G. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Age-related Macular Degeneration. *Surv Ophthalmol* 2006; 51:137-152

22. Ergun E, Maar N, Ansari-Shahrezaei S, Wimpissinger B, Krepler K, Wedrich A, Stur M. Photodynamic Therapy with Verteporfin and Intravitreal Triamcinolone Acetonide in the Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:10-16
23. Fingar VH. Vascular effects of photodynamic therapy. *J Clin Laser Med Surg* 1996; 14(5) 323-8
24. Florman N, Zor R. Mechanism of steroids action in ocular inflammation: Inhibition of prostaglandin production. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16(1):69-73
25. Gillies MC, Simpson JM, Luo W. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one year results. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:667-673
26. Gillies MC, Simpson JM, Billson FAB, Luo W, Penfold P, Chua W, Mitchell P, Zhu M, Hunyor ABC. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: Results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:336-340
27. Heimann H, Kellner U, Foerster MH. *Angiographie-Atlas des Augenhintergrundes*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2004
28. Hida T, Chandler D, Arena J, Machemer R. Experimental and Clinical Observations of the Intraocular Zotoxicity of Commercial Corticosteroid Preparations. *Am J Ophthalmol* 1986; 101:190-195
29. Husain D, Kramer M, Kenny AG, Michaud N, Flotte T, Gragoudas E, Miller JW. Effects of photodynamic therapy on experimental choroidal neovascularization and normal retina and choroid up to 7 weeks after treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:2322-2331
30. Ingber DE, Madri JA, Folkman J. A possible mechanism for inhibition of angiogenesis by angiostatic steroids: induction of capillary basement membrane dissolution. *Endocrinology* 1986; 119(4): 1768-75
31. Isola V, Pece A, Brancato R. Circulatory changes in the choroidal vasculature after Verteporfin-based photodynamic therapy for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2004; 24(4): 618-620
32. Isola V, Pece A, Parodi MB. Choroidal ischemia after photodynamic therapy with Verteporfin for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(4):680 – 683

33. Jaissle GB, Szurman P, Bartz-Schmidt KU. Nebenwirkungen und Komplikationen der intravitrealen Triamcinolonacetonid-Therapie. *Ophthalmologe* 2004; 101:121-128
34. Jermak CM, Dellacroce JT, Heffez J, Peyman GA. Triamcinolone acetonide in ocular therapeutics. *Surv Ophthalmol* 2007; 52: 503-22
35. Jonas JB, Kreissig I, Hugger P, Sauder G, Panda-Jonas S, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetonide for exsudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:462-468)
36. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87:24-27
37. Jonas JB, Akkoyun I, Budde WM, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal reinjection of triamcinolone for exsudative age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:218-222
38. Jonas JB, Kreissig I, Kampeter B, Degenring RF. Intravitreales Triamcinolonacetonid zur Behandlung intraokulärer ödematöser und neovaskulärer Erkrankungen. *Ophthalmologe* 2004; 101:113-120
39. Johnson RN, Yang S, McDonald HR, Ai E, Jumper JM. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone acetonide for AMD. Presented at the American Academy of Ophthalmology and European Society of Ophthalmology 2004 Joint Meeting; 23-26 October 2004: New Orleans, LA, USA. <http://aao.org>
40. Jonas JB. Intravitreales Triamcinolonacetonid. *Ophthalmologe* 2004; 101:111-112
41. Kaiser PK. Verteporfin therapy in combination with triamcinolone: published studies investigating a potential synergistic effect. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(5):705-713
42. Klais CM, Ober MD, Freund KB, Ginsburg LH, Luckie A, Mauget-Faÿsse M, Coscas G, Gross NE, Yannuzzi LA. Choroidal Infarction following Photodynamic Therapy with Verteporfin. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(2):1149-1153
43. Klaver CC. Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:2237-2241
44. Klein R. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997; 104:7-21

45. Kramer M, Miller JW, Michaud N, et al. Lysosomal benzoporphyrin derivate verteporfin in photodynamic therapy: selective treatment of choroidal neovascularization in monkeys. *Ophthalmology* 1996; 103:427-438
46. Lee J; Freeman WR; Azen SP; Chung EJ; Koh HJ. Prospective, randomized clinical trial of intravitreal triamcinolone treatment of neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Retina* 2007; 27(9):1205-13
47. Li R, Nelkenbrecher K, McGrogan M. Comparison of PDT with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetone injection in a rat model of laser-induced choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:E-Abstract 472
48. Luttrull JK, Spink CJ. Prolongation of choroidal hypofluorescence following combined verteporfin photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone acetone injection. *Retina* 2007; 27:688-692
49. Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979; 77:171-180
50. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1242-1257
51. Mennel S, Barbazetto I, Meyer C, Peter S, Stur M. Ocular Photodynamic Therapy – Standard Applications and New Indication (Part 1). *Ophthalmologica* 2007; 221:216-226
52. Michels S, Schmidt-Erfurth U. Sequence of Early Vascular Events after Photodynamic Therapy. *IOVS* 2003; 44(5):2147 – 2154
53. Mosfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal acetone injection. *Am J Ophthalmol*. 2003; 136:791-796
54. Mosfeghi DM, Kaiser PK, Bakri SJ, Kaiser RS, Maturi RK, Sears JE, Scott IU, Belmont J, Beer PM, Quiroz-Mercado H, Mieler WF. Presumed Sterile Endophthalmitis Following Intravitreal Triamcinolone Acetone Injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36:24-29
55. Müller-Velten R, Michels St, Schmid-Erfurth U, Laqua H. Photodynamische Therapie: erweiterte Indikationen. *Ophthalmologe* 2003; 100:384-390
56. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M. Ergänzungen und Korrekturen zu „Mutschler Arzneimittelwirkungen“. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2001

57. Penfold PL, Wen L, Madigan MC. Exsudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone. A pilot study. Aust NZ J Ophthalmol 1995; 23:293-8
58. Penfold PL, Wen L, Madigan MC, Gillies MC, King NJ, Provis JM. Triamcinolone acetonide modulates permeability and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression of the EVC304 cell line: implications for macular degeneration. Clin Exp Immunol 2000; 121(3):458-465.
59. Ranson NT, Danis RP, Ciulla TA, Pratt L. Intravitreal triamcinolone in subfoveal recurrence of choroidal neovascularisation after laser treatment in macular degeneration. Br J Ophthalmol 2002; 86:527-529
60. Rechtman E, Danis RP, Pratt LM, Haris A. Intravitreal trimacinolone with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration. Br J Ophthalmol 2004; 88:344-347
61. Rhee DJ, Peck RE, BelmontJ, et al. Intraocular pressure alterations following intravitreal triamcinolone acetonide. Br J Ophthalmol. 2006; 90:999-1003
62. Roth DB, Kulkarni KM, Feuer WJ. The temporal sequence of combined intravitreal triamcinolone acetonide and photodynamic therapy for exsudative age-related macular degeneration. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2008; 39(1):12-16
63. Roth DB, Walsman S, Modi A. Intravitreal trimacinolone combined with photodynamic therapy for exsudative macular degeneration. Presented at the American Academy of Ophthalmology and European Society of Ophthalmology 2004 Joint Meeting; 23-26 October 2004: New Orleans, LA, USA. <http://aao.org>
64. Ruiz-Moreno JMA, Montero JA, Barile S, Zarbin MA. Photodynamic therapy and high-dose intravitreal triamcinolone to treat exsudative age-related macular degeneration: 1-year outcome. Retina 2006; 26:602-612
65. Ryan SJ. Subretinal neovascularization. Natural history of an experimental model. Arch Ophthalmol 1982; 100:1804-1909
66. Schadlu R, Kymes SM, Apte RS. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: effect of initial visual acuity on treatment response. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007; 245(11):1667-72
67. Schmid-Erfurth U für die PDT-Studiengruppe: Photodynamische Therapie. Minimal invasive Behandlung choroidaler Neovaskularisationen. Ophthalmologe 1998; 95:725-731

68. Schmid-Erfurth U, Laqua H. Photodynamische Therapie. *Ophthalmologe* 2001; 98:216-230
69. Schmid-Erfurth U, Michels S, Augustin A. Perspectives on Verteporfin Therapy Combined With Intravitreal Corticosteroids. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 561 – 563
70. Schmid-Erfurth U, Schloetzer-Schrehard U, Cursiefen C, Michels S, Beckendorf A, Naumann GOH. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3 and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:4473-4480
71. Schneider U. Natural course of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: development of classic lesions in Fluoreszein angiography. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83(2):141-147
72. Schrader WF. Altersbedingte Makuladegeneration. *Ophthalmologe* 2006; 103: 742-748
73. Schwesinger C, Yee C, Rohan RM. Intrachoroidal neovascularization in transgenic mice overexpressing vascular endothelial growth factor in the retinal pigment epithelium. *Am J Pathol* 2001;158:1161-1172
74. Smithen LM, Ober MD, Maranan L, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 2004; 138:740-743
75. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2003; 110(8):1517-1525
76. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Photodynamic therapy with Verteporfin combined with intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2005; 112:301-304
77. Tano Y; Chandler D; Machemer R. Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1980; 90(6):810-6
78. Tatar O, Adam A, Shinoda K, Stalmans P, Eckardt C, Luke M, Bartz-Schmidt KU, Grisanti S. Expression of VEGF and PEDF in choroidal neovascular membranes following verteporfin photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 2006;142(1):95-104

79. Tatar O; Kaiserling E; Adam A; Gelisken F; Shinoda K; Volker M; Lafaut BA; Bartz-Schmidt KU; Grisanti S. Consequences of verteporfin photodynamic therapy on choroidal neovascular membranes. *Arch Ophthalmol* 2006;124(6):815-23
80. TAP and VIP Report No. 1. Effect of Lesion Size, Visual Acuity, and Lesion Composition on Visual Acuity Change With and Without Verteporfin Therapy for Choroidal Neovascularization Secondary to Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:407-418
81. TAP and VIP Report No.2. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization with Verteporfin. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:1253-1268
82. TAP Study Group (1999). Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP). Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with Verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials – TAP report No.1. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1329 – 1345
83. TAP Study Group (2001). Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with Verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials – TAP report No. 2. *Arch Ophthalmol*, 2001 119:198-207
84. TAP Study Group (2002). Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Three-year Results of an open-label extension of a 2 randomized clinical trials – TAP report No.5. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1307-1314
85. Thompson JT. Cataract formation and other complications of intravitreal triamcinolone for macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141: 629-37
86. VIP Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year result of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization – Verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:541-560
87. VIP Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial – VIP report No 3. *Ophthalmology* 2003; 110:667-673

88. Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, Ando N, Handa JT, de Juan E Jr. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to photocoagulation. Arch Ophthalmol 1992; 110:1155-1159
89. Wingate RJ, Beaumont PE. Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. Aust N Z J Ophthalmol 1999; 27(6) 431-2
90. Zarbin M. Should Corticosteroids Be Considered as Part of the Standard Care With Photodynamic Therapy? Arch Ophthalmol 2006; 124:563-571

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Helbig für die Überlassung des Themas dieser Doktorarbeit.

Des Weiteren danke ich Frau Dr. Maria-Andreea Gamulescu für die Betreuung und die diversen Hilfestellungen während der Therapieplanungen. Ebenso ein großes Dankeschön an Frau Jutta Mayer, die bei Organisationsproblemen und zu langen Patientenwartezeiten stets zur Stelle war. Beide waren bei Fragen jederzeit für mich erreichbar und fanden immer Zeit, mir bei Schwierigkeiten zu helfen.

Bei Herrn Karl-Anton Hiller bedanke ich mich erneut ganz herzlich für die großartige Hilfe im Rahmen der statistischen Auswertung.

Meinen Eltern danke ich für die Unterstützung sowohl während dem Studium als auch während der Doktorarbeit, meinem Vater Dr. Christian Schubert für die Lösung aller Computerprobleme und meiner Mutter Renate Schubert für das Korrekturlesen mit pädagogischem Sachverstand. Dank für die Starthilfe im Software-Bereich geht zudem an meinen Bruder Thomas. Ohne dich gäbe es weder Statistik noch Grafiken!

Diese Dissertation ist insbesondere auch meinem 2001 verstorbenen Großvater gewidmet, der mich in meiner Entscheidung Ärztin zu werden, stets unterstützt hat.

Lebenslauf

Name	Schubert
Vorname	Kerstin
Geburtsdatum	19.07.1978
Geburtsort	Regensburg
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig
Religion	römisch-katholisch
Eltern	Renate Schubert, Lehrerin Dr. med. dent. Christian Schubert, Zahnarzt
Geschwister	Dr. med. dent. Stefan Schubert, Zahnarzt Dipl. rer. nat. Thomas Schubert, Biologe
Ausbildung	
1984-1988	Grundschule Großberg
1988-1997	Gymnasium Neutraubling
Mai 1997	Allgemeine Hochschulreife
ab Sommer 1998	Studium der Humanmedizin an der Universität Erlangen-Nürnberg
April 2000	Ärztliche Vorprüfung
April 2001	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Ab Sommer 2001	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
April 2003	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 2004	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
November 2009	Prüfung zur Fachärztin der Augenheilkunde
Praktisches Jahr	
April – Juli 2003	Augenheilkunde, Universität Regensburg
August – November 2003	Chirurgie, Kantonsspital Chur, Schweiz
Dezember 2003 – März 2004	Innere Medizin, Universität Regensburg

Berufsausbildung

Juni 2004 – Dezember 2007	Weiterbildungsassistentin an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Universität Regensburg
Januar 2008 – November 2009	Weiterbildungsassistentin in der Praxis Dres. Sörgel-Hoegen, Jesse, Strassner, München
Seit November 2009	Fachärztin in der Praxis Dres. Sörgel-Hoegen, Jesse, Strassner, München